

## LA "DÉCADA DE ORO" DE LA PSICOFARMACOLOGÍA (1950-1960): TRASCENDENCIA HISTÓRICA DE LA INTRODUCCIÓN CLÍNICA DE LOS PSICOFÁRMACOS CLÁSICOS.

Autores:

- Francisco López-Muñoz
- Cecilio Alamo
- Eduardo Cuenca

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid

FUENTE: PSIQUIATRIA.COM. 2000; 4(3)

### INTRODUCCION

Durante la década de los 50 tiene lugar, en el ámbito de la psicofarmacología, una auténtica "revolución", pues supone, por primera vez en la historia, la introducción en clínica de herramientas terapéuticas realmente eficaces en el manejo del paciente psiquiátrico. Con anterioridad, los médicos apenas contaban con tratamientos de contrastada eficacia para manejar las enfermedades mentales graves. Entre ellos, destacaba únicamente la electroconvulsivoterapia (Ugo Cerletti). Otras terapéuticas físicas o biológicas, ampliamente utilizadas aún durante los años 40, como los comas insulínicos de Sackel, la convulsoterapia cardiazólica de Von Meduna, la piritoterapia de Von Jauregg, o la hidroterapia, no habían demostrado una eficacia relevante. Tampoco lo habían hecho las terapias psicológicas, incluido el psicoanálisis, ni los procedimientos quirúrgicos postulados por Egas Moniz (leucotomías prefrontales).

En este sentido, la introducción de los psicofármacos constituye uno de los grandes avances de la medicina del siglo XX, evento comparado por algunos autores al descubrimiento de los antibióticos y las vacunas. Aunque es un hecho evidente que, en estas primeras etapas de la psicofarmacología, el descubrimiento de la mayor parte de los fármacos psicotrópicos fue fruto de la más absoluta casualidad ("serendipity", en la terminología anglosajona), quizá aderezado con algún componente de observación clínica fortuita y acertada, no menos importante fueron los resultados finales de estos procesos de investigación. Baste destacar el descubrimiento de la acción antimaniaca del litio en 1949, la introducción clínica de la clorpromazina en 1952 y del meprobamato en 1954, el descubrimiento de la imipramina en 1955 y del uso psiquiátrico de la iproniazida en 1957 y la introducción, por último, del clordiazepóxido en 1960. Nosotros, que ahora utilizamos el calificativo de "década de oro", nos reafirmamos en la opinión de J.A. Hobson, neurofisiólogo de Harvard, quien en su obra *The chemistry of conscious states* (1994) afirma, a propósito de la introducción de los psicofármacos en la década de los 50: "... el desarrollo de drogas que interactúan con los sistemas químicos cerebrales es el más importante avance en la historia de la psiquiatría moderna".

En esta historia inicial de la moderna psicofarmacología existen dos años clave; 1954 y 1957. El año 1954 es el año de la difusión escrita de los efectos clínicos de los nuevos fármacos: en febrero,

Lehmann y Hanrahan publican el primer ensayo con clorpromazina; en abril, Kline presenta el primer estudio clínico con reserpina; en mayo se publica el primer ensayo realizado en EE.UU con clorpromazina (Winkelman); en septiembre, aparece el primer ensayo controlado con clorpromazina (Elker) y, en diciembre, Berger aporta la primera publicación sobre las propiedades farmacológicas del meprobamato. Sin embargo, puede afirmarse que 1957 es el año en que los agentes psicotropos entran definitivamente en los foros de discusión científica. Dos eventos importantes hay que destacar: el II Congreso Mundial de Psiquiatría, celebrado en Zurich, y el Simposium Internacional sobre Drogas Psicotropas, organizado por E. Trabucchi en Milán. En este sentido, es llamativo el hecho de que, mientras en el I Congreso Mundial de Psiquiatría, celebrado en París en 1950, el principal motivo de discusión científica fueron las terapias de choque (el coma insulínico, la cardiazolterapia o la electroconvulsivoterapia), el eje central del II Congreso fueron los tratamientos farmacológicos o químicos de las enfermedades mentales, sobre todo las psicosis y, en menor medida, los trastornos afectivos.

En este trabajo describiremos, en primer lugar, los principales hitos en psicofarmacología que tuvieron lugar durante esta prodigiosa década (Tabla I) y posteriormente se abordarán las implicaciones socio-sanitarias y científicas que ocasionó la introducción de los psicofármacos clásicos. Para un análisis más profundo sobre los avances que se relatan en el presente trabajo, pueden consultarse los capítulos correspondientes de la *Historia de la Neuropsicofarmacología* (López-Muñoz y Alamo, 1998).

**Tabla I: Fechas clave en psicofarmacología**

|      |  |
|------|--|
| 1949 | Introducción del litio en el manejo de cuadros maníacos y esquizofrénicos (Cade)   |
| 1950 | Síntesis de la clorpromazina (Charpentier)<br>Síntesis del meprobamato (Ludwig)  |
| 1951 | Aislamiento de la reserpina, a partir de la <i>Rauwolfia serpentina</i> (Schlittler y Müller)  |
| 1952 | Introducción de la clorpromazina en medicina:<br>En el cóctel lítico, con prometazina y dolantina (Laborit)<br>En el tratamiento de cuadros maníacos, con dolantina (Hamon y cols.)<br>Como agente antipsicótico, en solitario (Delay y cols.)<br>Descubrimiento de la acción inhibidora de la MAO de la iproniazida (Zeller)<br>Descubrimiento del carácter neurotransmisor de la serotonina (Twarog) |
| 1954 | Introducción clínica de la reserpina (Kline) y el meprobamato (Berger)   |
| 1955 | Síntesis de la imipramina (Häfliger y Schindler)   |
| 1956 | Síntesis de la reserpina (Woodward)<br>Publicación del primer Tratado de Psicofarmacología: "Pharmakopsychologie"  |

|      |  |
|------|--|
|      | und Psychopathologie" (de Boor)  |
| 1957 | Introducción de la imipramina (Kuhn) y la iproniazida (Kline)<br><br>Síntesis del clordiazepóxido (Sternbach)<br><br>Descubrimiento del carácter neurotransmisor de la dopamina (Carlsson)<br><br>II Congreso Mundial de Psiquiatría (Zurich): primera clasificación de los psicofármacos (Delay)<br><br>Symposium Internacional sobre Drogas Psicotropas (Milán): primera reunión científica específica sobre psicofármacos |
| 1958 | Síntesis del haloperidol (Hermmans) e introducción en clínica (Divry y cols.)<br><br>Introducción clínica del clorprotixeno (Ravn)<br><br>Síntesis de la clozapina (Hünzinker)<br><br>Fundación del <i>Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum</i>   |
| 1959 | Síntesis del diazepam (Sternbach)  |
| 1960 | Introducción clínica del clordiazepóxido (Harris)<br><br>Confirmación del efecto profiláctico de las sales de litio en los episodios maníacos (Schou)  |

## APORTACIONES MÁS RELEVANTES PARA LA PSICOFARMACOLOGÍA DURANTE LA DÉCADA DE LOS 50

### El litio como agente antimaniaco

Como muchos otros eventos de la investigación biomédica, la introducción del litio en el arsenal psicofarmacológico fue consecuencia del más puro azar, merced a la perspicacia observadora de John F. Cade, quien en 1949 ocupaba el puesto de Senior Medical Officer, en el Victorian Department of Mental Hygiene de Australia (Superintendente del Repatriation Mental Hospital de Bundoora).

Gracias a sus extraordinarias dotes observadoras, Cade había constatado como los pacientes con enfermedades endocrinas del tiroides exhibían una sintomatología muy parecida a las manifestaciones clínicas del trastorno maniaco-depresivo. Ante esta similitud, el psiquiatra australiano se cuestionó si en el origen de la enfermedad maniaco-depresiva existiría una disfunción hormonal, para lo cual diseñó una serie de interesantes estudios de experimentación animal. Inicialmente, recolectó muestras de orina de pacientes maníacos y melancólicos, así como de controles sanos, y las inyectó intraperitonealmente a cobayas. Algunos animales tratados con dosis elevadas de orina sufrieron movimientos convulsivos, prolongada inconsciencia e incluso llegaron a morir, lo que reafirmaba la idea de Cade de que la orina de estos pacientes contenía alguna sustancia tóxica. En un principio, creyó de esta sustancia podría ser la urea. Sin embargo, observó que la orina de pacientes maníacos era notablemente más tóxica que la del resto, aún

cuando la cantidad de urea era similar. Este hecho hizo pensar al investigador australiano que debería existir otra sustancia que aumentara la toxicidad de la urea, como el ácido úrico. Con objeto de demostrar esta teoría, diseñó un estudio basado en la administración a los animales de laboratorio de una solución con urea y distintas concentraciones de ácido úrico. Debido a la mala solubilidad de esta sustancia, Cade recurrió al urato de litio, una sal mucho más soluble, y comprobó que la inyección de una solución saturada de esta sal, con un 8% de urea, protegía a los animales de los fenómenos convulsivos observados previamente. Además, los animales no respondían a los estímulos, incluyendo los dolorosos, y disminuía considerablemente su movilidad y su apetencia por la comida. Estas observaciones hicieron que Cade investigara los efectos de la administración exclusiva del carbonato de litio en los cobayas. Dos horas después de su administración, los animales sufrían un estado de letargia, que revertía dos horas después.

Los resultados de estos estudios hicieron pensar a Cade el posible beneficio que ciertos pacientes maníacos podrían experimentar con la administración de estas sales de litio y, tras una previa autoadministración con objeto de valorar su seguridad, administró 1200 mg de citrato de litio, tres veces al día, a un varón de 51 años afecto de un estado de excitación maníaca, de 5 años de evolución. Al cabo de 5 días fue evidente la mejoría del paciente, que abandonó el Hospital 4 meses después, con un tratamiento ambulatorio diario de 300 mg de carbonato de litio, dos veces al día, ya que esta sal originaba menos náuseas que el citrato. La recuperación fue tan intensa, que el paciente volvió a desempeñar el mismo trabajo que realizaba antes de su ingreso hospitalario. Cade observó los mismos resultados en otros nueve pacientes, obteniendo las mejores respuestas en individuos muy excitados. También fueron estudiados los efectos del litio en seis pacientes con esquizofrenia, con algún componente de agitación, y en tres pacientes con depresión melancólica crónica. Los resultados de estos estudios fueron publicados en 1949, en un artículo de la revista *The Medical Journal of Australia*, titulado "*Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement*". Esta publicación es considerada por muchos autores como el punto de arranque de la denominada "revolución de la farmacología psiquiátrica".

## **Fármacos neurolépticos**

Las terapias biológicas, entre las que se encuentran las denominadas estimulantes, como la piritoterapia, y las de choque (duchas heladas, comas insulínicas o cardiazólicos, electroshock) constituyeron los primeros tratamientos específicos de los trastornos psicóticos, y se vinieron utilizando durante la primera mitad del siglo XX. Sin embargo, los tratamientos farmacológicos (opio, morfina, codeína, hidrato de cloral, bromuros, etc.), utilizados durante el mismo periodo, fueron mucho menos específicos y resolutivos.

El advenimiento de la clorpromazina y la reserpina, a principios de la década de los 50, supuso una auténtica revolución farmacológica y, no solamente introdujo un abordaje selectivo y eficaz para los pacientes esquizofrénicos, sino que abrió las puertas a la síntesis de numerosos fármacos destinados al tratamiento de los trastornos mentales, y, por ende, al inicio de la era psicofarmacológica. Las posibilidades de tratamiento de los pacientes esquizofrénicos se ampliaron a finales de la década con la introducción del haloperidol. A continuación se describen estos tres grandes hitos de la psicofarmacología.

-

## **Clorpromazina**

El descubrimiento de la primera familia de agentes neurolépticos hay que enmarcarlo en el auge de la investigación sobre sustancias antihistamínicas que tuvo lugar en Francia después de la II Guerra

Mundial, y más concretamente en los estudios realizados con las fenotiazinas. Estas sustancias eran conocidas desde finales del siglo XIX, habiendo sido empleadas primero para la industria alemana de colorantes y luego, en medicina, como antisépticos y antihelmínticos. Al final de la década de los 40 se estudiaban sus propiedades antihistamínicas (Halpern y Ducrot), aunque las manifestaciones tóxicas de estos agentes imposibilitaron su uso clínico. En este sentido, su aplicación a pacientes con enfermedades mentales nunca fue directamente buscada, sino que, como muy acertadamente apuntan Lickey y Gordon (1986), *"su introducción en terapéutica se parece más bien a la historia de un medicamento en busca de enfermedad"*.

El origen de la utilización de estos compuestos como agentes neurolépticos se debe a las investigaciones iniciales de Henri Laborit. Este cirujano de la Armada Francesa trabajaba en 1949 en el Maritime Hospital de Bizerte (Túnez), en el hallazgo de un método farmacológico capaz de prevenir el shock quirúrgico. Entre los fármacos antihistamínicos de la época encontró que la prometazina poseía una actividad anti-shock aceptable, por lo que la adicionó a otra sustancia de tipo morfínico (dolantina), creando el llamado "cocktel lítico", evento que, en la historia de la anestesia, supondría el origen de la neuroleptoanalgesia. Este cocktail inicial fue ampliamente usado en mujeres tunecinas afectas de eclampsia. A la luz de estos hallazgos, Spécia Laboratories, de Rhône-Poulenc (Vitry-sur-Seine, Francia), la compañía que sintetizó y comercializaba la prometazina, se dispuso a continuar la línea de investigación abierta por Laborit. De esta forma, Simone Courvoisier efectuó un cribaje de todas las fenotiazinas sintetizadas por Paul Charpentier desde 1944 como agentes antihistamínicos. De entre ellas, la promazina pareció ser la más interesante, a pesar de su baja actividad antihistamínica, por lo que Charpentier sintetizó distintos derivados de ella. Un derivado clorado (RP-4560), preparado en diciembre de 1950, mostró, según las pruebas de Courvoisier, una extraordinaria actividad, no solo antihistamínica, sino adrenolítica y parasimpaticolítica, así como una baja toxicidad. Al año siguiente, muestras de este preparado fueron remitidas a Laborit, destinado ahora en el Laboratorio de Fisiología de Hospital Militar de Val-de-Grâce de París, quien ensayó el nuevo fármaco en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas. En 1951, Laborit propone el concepto de "hibernación artificial", para describir las propiedades hipotermizantes e hipnóticas del nuevo fármaco (Laborit y Huguenard, 1951), que posibilitaría una mayor eficacia de determinadas intervenciones quirúrgicas, como la cirugía cardíaca.

Las observaciones de Laborit le permitieron hipotetizar otras utilidades terapéuticas para la nueva droga. De hecho, en una de sus primeras publicaciones sobre los resultados quirúrgicos obtenidos con el RP-4560 (Laborit y cols., 1952), afirma que los hechos observados *"pueden anticipar ciertas indicaciones para el uso de este compuesto en psiquiatría, posiblemente en conexión con las curas de sueño por barbitúricos"*. De esta forma, convenció a sus colegas del Servicio de Neuropsiquiatría del Hospital Militar Val-de-Grâce, dirigido por Joseph Hamon, para que ensayasen el fármaco en pacientes psicóticos. El 19 de enero de 1952 fue administrado por primera vez, asociado a un opiáceo, la dolantina, a un barbitúrico y a la electroconvulsivoterapia, en un paciente maníaco muy agitado, quien rápidamente comenzó a calmarse, prolongándose esta situación durante varias horas. Al cabo de tres semanas de tratamiento el paciente fue dado de alta en el Hospital. Con este evento culminó el que tal vez constituya el mayor hito de la historia de la psicofarmacología. El coronel Jean Paraire presentó estos datos el 25 de febrero, en una reunión de la Société Médico-Psychologique en París, y fueron publicados en marzo de ese mismo año (Hamon y cols., 1952).

El nuevo fármaco, apodado por algunos autores como "la droga de Laborit", se denominó clorpromazina y fue comercializado en Francia por Rhône-Poulenc en 1952. Su nombre comercial, Largactil, pretendió reflejar su amplio abanico de actividades; gangliolíticas, adrenolíticas, antifibrilatorias, anti edema, antipiréticas, antishock, anticonvulsivantes, antieméticas, etc. (Courvoisier y cols., 1953).

Pronto se iniciaron ensayos clínicos controlados, entre los que hay que destacar los trabajos

pioneros de Jean Delay y Pierre Deniker, del Hospital Sainte-Anne de París, quienes administraron por primera vez, varias semanas después de la comunicación de Paraire, la clorpromazina sola, sin asociarla a ningún otro fármaco, y confirmaron la gran eficacia de esta sustancia como agente tranquilizante en pacientes psicóticos o agitados (Delay y cols, 1952). En 1952, Delay (profesor de psiquiatría de la Sorbonne y Director del Sainte-Anne) y su asistente Deniker describieron el cuadro clínico ocasionado por la administración de una inyección de 15-100 mg de clorpromazina y que se caracteriza por enlentecimiento motor, indiferencia afectiva y neutralidad emocional, al que denominaron "síndrome neuroléptico" (Delay y Deniker, 1952). Entre mayo y julio de 1952, estos psiquiatras franceses comunicaron, mediante seis informes clínicos, los resultados del uso de clorpromazina en unos 40 pacientes psicóticos. Precisamente, en el Hospital Sainte-Anne de París, y bajo la organización de Delay y Deniker, tuvo lugar el I Coloquio Internacional sobre Neurolépticos (20-22 de octubre de 1955), en el que se abordó ampliamente la utilidad de las nuevas herramientas químicas (clorpromazina y reserpina) en el tratamiento de las psicosis.

Swazey, en su obra *Chlorpromazine in Psychiatry* (1974), recuerda el impacto que causaba entre los profesionales de la salud mental los efectos antipsicóticos del nuevo fármaco: "*Es opinión prácticamente unánime que tras la administración del medicamento, los pacientes que tenían una gran actividad psicomotora, agresividad, hostilidad y negativismo muestran una disminución en su actividad motora (movimientos). Los enfermos están menos inquietos, son perfectamente capaces de estar sentados tranquilamente, son menos agresivos y destructivos, son ordenados y corteses. Subjetivamente muestran una notable disminución de la ansiedad. Tienen la mente despejada, están orientados en su ambiente y son capaces de hablar con tranquilidad y con un considerable grado de objetividad de sus alucinaciones y delirios*".

-

## Reserpina

Los primeros datos históricos sobre el abordaje terapéutico-científico de los trastornos psicóticos hay que buscarlos en las propiedades tranquilizantes y sedativas de la reserpina, un alcaloide natural procedente de la *Rauwolfia*. La *Rauwolfia serpentina* es la denominación técnica de una planta, de la familia de las *Apocynaceae*, llamada serpentaria, procedente de la India y cuyas supuestas propiedades medicinales fueron ampliamente utilizadas por la medicina hindú durante muchos siglos. El botánico francés Charles Plumier propuso este nombre en 1703, en honor del explorador alemán Leonhard Rauwolf de Augsburgo, primer científico que describió esta planta, en 1582.

La primera aproximación científica seria sobre la composición y propiedades de esta planta se deben a Salimuzzaman Siddiqui y Rafat Hussein Siddiqui, del Instituto de Investigación del Unani-Ayurvedic Medicine de Delhi. En 1931, aislaron el primer alcaloide de la planta, al que llamaron ajmalina, en reconocimiento a Hakim Azmal Khan, fundador del Instituto de Investigación. Durante diez años, las propiedades farmacológicas de los alcaloides de la *Rauwolfia* fueron estudiadas por el equipo del profesor Ram Nath Chopra, de la Escuela de Medicina Tropical de Calcuta, quienes investigaron y confirmaron la actividad hipotensora de estos alcaloides, así como que extractos crudos de la raíz de la planta eran capaces de ejercer una intensa acción sedante, aunque no pudieron aislar ningún alcaloide puro al que achacar esta propiedad.

Durante la década de los 40, se ha estimado que más de un millón de indios afectados de hipertensión fueron tratados con *Rauwolfia*, pero esta actividad terapéutica no trascendió a la medicina occidental hasta 1949, fecha en la que Rustom Jal Vakil publicó, en el *British Heart Journal*, los resultados de un ensayo clínico controlado, de cinco años de duración y cincuenta pacientes, realizado en el King Edward Memorial de Bombay. Los buenos resultados del estudio, motivaron a Robert Wilkins, Director de la Clínica de Hipertensión del Massachusetts General Hospital, a ensayar sus efectos en sus pacientes. Las conclusiones del estudio de Wilkins fueron comunicadas

en la reunión de la New England Cardiovascular Society, en 1952. Los autores volvieron a confirmar, además de la moderada acción hipotensiva de la *Rauwolfia*, un interesante efecto sedativo, que causaba, más que somnolencia, una sensación de relajación (Wilkins, 1954).

En las mismas fechas en que Wilkins comunicaba los efectos de la *Rauwolfia*, otro grupo de investigadores, dirigidos por Emil Schlittler y Johannes Müller, de la División de Investigación de Ciba, en Basilea, lograron aislar el alcaloide responsable de sus efectos. Esta labor fue muy dificultosa, debido a la gran cantidad de compuestos presentes en el líquido resinoso de la raíz la *Rauwolfia* que mostraban actividad farmacológica y la gran lentitud en el inicio de estas actividades. A pesar de las dificultades técnicas y metodológicas, en 1951 se aisló un principio activo, escasamente soluble, que se denominó reserpina y que era el responsable de la mayor parte de la actividad hipotensiva y sedativa de la raíz de *Rauwolfia*. Dos años después, la compañía farmacéutica Ciba comercializó la reserpina, con el nombre comercial de Serpasol, siendo sintetizada químicamente en 1956 por el profesor Robert Woodward, de Harvard.

El pionero del empleo de la reserpina en el tratamiento de las psicosis fue Nathan S. Kline, del Rockland State Hospital de New York. Según relata Caldwell (1970), en la primavera de 1953, Kline leía en el *New York Times* una interesante noticia procedente de Bombay: en el curso de la VI Gujarat and Saurashtra Provincial Medical Conference (14-16 de marzo) se concedió un premio especial al doctor R.A. Hakim, por un trabajo titulado "*Indigenous drugs in the treatment of mental diseases*". Estas drogas procedían de la planta *Rauwolfia serpentina*, e hicieron pensar a Kline que estas sustancias podrían ocasionar un fenómeno parecido al que se comunicaba desde Francia con la utilización de la clorpromazina. Kline realizó un ensayo clínico controlado con placebo, en el que se enrolaron 710 pacientes (Kline, 1954), y sus conclusiones sobre la eficacia antipsicótica de la reserpina fueron comunicadas a la Academia de Ciencias de Nueva York el 30 de abril de 1954.

## Haloperidol

Otra de las grandes familias contempladas dentro del grupo de los neurolepticos clásicos, las butirofenonas, proceden del desarrollo y la investigación de moléculas analgésicas centrales, derivadas de la petidina y la metadona. En 1957, la compañía belga Janssen Pharmaceutica, con sede en Beerse, sintetizó, a partir de la petidina, el compuesto R-951, que exhibía interesantes propiedades analgésicas. Éstas se intentaron mejorar, cambiando el grupo propiofenona por un grupo butirofenona. El compuesto resultante, denominado R-1187, también mostraba una potente actividad analgésica, pero en las pruebas de experimentación animal se pudo observar que, además, ocasionaba otros efectos farmacológicos, como insensibilidad a estímulos lesivos, midriasis y un efecto sedante y tranquilizante después de un periodo de excitación inicial propio de la petidina. Estos últimos efectos recordaron a Paul A. Janssen las acciones de la clorpromazina, por lo que sintetizó numerosos derivados del R-1187, con objeto de encontrar un agente de mayor potencia y especificidad neuroleptica y que careciese de actividad morfinica. Entre los cientos de derivados sintetizados, en 1958 apareció el más potente de los tranquilizantes descubiertos hasta la actualidad, el haloperidol (R-1625), un derivado de la 4-fluorobutirofenona, sintetizada por Bert Hermmans. Esta sustancia, químicamente pura, soluble y estable en solución acuosa, exhibía una actividad antipsicótica más de 50 veces superior a la de la clorpromazina. Además, su inicio de acción era más rápido, su duración de acción más prolongada y seguía exhibiendo muy pocos efectos adversos en el animal de experimentación.

Con todos los datos del proceso de experimentación animal, y algún que otro ensayo en humanos, como el realizado por C. Bloch (Bruselas) en pacientes con delirium tremens, a los que administró 2 mg intravenosos de haloperidol, Janssen decidió iniciar los ensayos clínicos en pacientes psicóticos con dosificaciones entre 50 y 100 veces inferiores a las que se venían utilizando con clorpromazina. El primer estudio fue realizado en la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Lieja,

por el grupo del doctor J. Bobon, presentándose los resultados preliminares en una reunión de la Sociedad Belga de Enfermedades Mentales (Bruselas, octubre de 1958). Los resultados definitivos fueron publicados en la revista *Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica* (Divry y cols., 1958). A pesar de ser un estudio no controlado y con una población muy pequeña (18 pacientes), sus resultados y conclusiones siguen siendo totalmente válidos en la actualidad. Los individuos incluidos en el ensayo, pacientes afectados de agitación psicomotora grave, de origen psicótico, neurótico y psicopático, recibieron dosis de 2 a 5 mg de haloperidol. Los efectos sedantes psicomotores comenzaron entre 5 y 15 minutos y se prolongaron hasta 3 a 5 horas.

Las apreciaciones iniciales descritas en este estudio fueron confirmadas y ampliadas en el I Simposio Internacional sobre Haloperidol, celebrado en Beerse (Bélgica), el 5 de septiembre de 1959, en el que distintos especialistas de 11 países presentaron 17 trabajos monográficos sobre este fármaco, que cubrían aspectos farmacológicos y clínicos, tanto en el campo de la psiquiatría y neurología como de la anestesia. Este evento científico es recordado por Paul A. Janssen (1984) con gran entusiasmo: *"Este fue un día memorable, porque gran parte de lo que se sabe hoy de los efectos clínicos del haloperidol ya se expuso en aquel momento: su utilidad en el tratamiento de la agitación psicomotora en general, alucinaciones, síntomas maníacos, ideas y delirios paranoides, movimientos coreoatetósicos, tendencias agresivas e impulsivas en los psicópatas, ciertas formas de ansiedad e insomnio, náuseas y vómitos y en general en todos los síntomas psiquiátricos que constituyen una indicación clara del tratamiento neuroléptico en nuestros días. Su perfil de efectos secundarios neurológicos se describió con detalle, indicándose que las dosis terapéuticas oscilaban entre 1 y 15 mg al día, tanto por vía oral como parenteral"*.

## **Fármacos antidepresivos**

El abordaje farmacoterapéutico de los trastornos afectivos, desde la perspectiva de la farmacología científica actual, tiene su origen en la década de los 50, la misma década en la que vieron la luz los primeros agentes antipsicóticos y ansiolíticos, con la introducción de la imipramina y la iproniazida. Estos agentes inauguraron una nueva era en el tratamiento de la depresión, relegando a la electroconvulsivoterapia a unas indicaciones muy puntuales, como el riesgo suicida elevado, las depresiones delirantes o el estupor melancólico. Sin embargo, mientras los antidepresivos tricíclicos continúan utilizándose en clínica de una forma importante, los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) prácticamente han dejado de emplearse, salvo en las depresiones atípicas, debido, en gran medida, a sus problemas de interacciones con otros fármacos psicoestimulantes y con alimentos ricos en tiramina, que pueden desembocar en trágicas crisis hipertensivas.

## **Iproniazida**

El origen de los IMAO hay que buscarlo en los fármacos antituberculosos que venían utilizándose desde principios de la década de los 50. En 1951, dos investigadores, Herbert Hyman Fox, de Hoffmann-La Roche Laboratories (Nutley, New Jersey), y Harry L. Yale, del Squibb Institute for Medical Research (Princeton, New Jersey), descubren, por vías independientes, un potente agente antituberculoso: la isoniazida. Prueba evidente de la eficacia de esta droga fue la gran reducción de mortalidad por tuberculosis en EE.UU., que pasó de 188 muertes por 100000 habitantes en 1904 a 4 en 1952. Esta línea de investigación fue continuada por el propio Herbert H. Fox y John T. Gibas, en los Laboratorios Hoffmann-La Roche, quienes, entre distintos derivados de la isoniazida, sintetizaron un isopropil derivado, denominado iproniazida, cuya actividad tuberculostática era similar a la de la isoniazida en los animales de laboratorio, pero más activa en humanos.



En 1952 comienza a estudiarse, en el Sea View Hospital de Staten Island, los efectos de la iproniazida, por parte de los doctores Selikoff, Robitzek y Ornstein, quienes observan que este fármaco posee, frente a la isoniazida, una mayor potencia estimuladora del sistema nervioso central (SNC), efecto interpretado inicialmente como un secundarismo del preparado. Los cambios psicológicos observados en los pacientes tuberculosos tratados con la iproniazida fueron especialmente llamativos; estos pacientes mostraban una mayor vitalidad, con ganas incluso de abandonar el hospital, y un incremento paulatino de su actividad social. Los resultados de estas primeras observaciones clínicas, junto a otras de investigación básica, fueron de vital importancia para la futura caracterización de este fármaco como antidepresivo.

Desde la perspectiva básica, destacan los trabajos de Zeller y Scott. E. Albert Zeller y sus colaboradores de Northwestern University Medical School (Chicago, Illinois) descubrieron en 1952 que la iproniazida era capaz de inhibir la MAO, y Charles Scott, de la Warner-Lambert Research Laboratories (Morris Plains, New Jersey), observó que el pretratamiento con iproniazida, antes de la administración de reserpina, ocasionaba el efecto contrario al esperado: un efecto estimulante, en vez del efecto tranquilizante previsto. En 1956, el grupo de Scott (Chessin y cols., 1956) describió este efecto de alertización experimental con la iproniazida, que denominaron "marsilización", debido al nombre comercial de este preparado. Todas estas investigaciones básicas promovieron considerablemente la realización de estudios clínicos en pacientes psiquiátricos.

El año 1957 fue clave para el futuro de estos fármacos hidrazídicos como agentes antidepresivos, ya que durante una Reunión de la American Psychiatric Association (APA), celebrada ese año en Siracusa, se aportan los primeros datos sobre los efectos de la iproniazida en la depresión. George Crane, del Montefiore Hospital de Nueva York, comunicó la mejoría del humor de varios pacientes tuberculosos con depresión concomitante, resultados muy parecidos a los aportados también por Arthur L. Scherbel, reumatólogo del Cleveland Clinic and Hospital, en pacientes deprimidos afectados de artritis reumatoide. Por otro lado, Nathan Kline y colaboradores, del Rockland State Hospital (Orangeburg, Nueva York), conocedores de los trabajos de Scott, fueron los primeros psiquiatras que valoraron la eficacia de la iproniazida en pacientes deprimidos no tuberculosos (depresión psicótica crónica), al realizar en humanos los mismos procedimientos que Scott efectuó en animales. Sus resultados, comunicados también en la Reunión de Siracusa (1957), evidenciaron que la iproniazida causaba un efecto estimulante en pacientes deprimidos.

Tal fue el impacto de la nueva droga que, en noviembre de ese mismo año, la compañía Hoffmann-La Roche patrocinó el "Symposium on the Biochemical and Clinical Aspects of Marsilid and Other Monoamine Oxidase Inhibitors", reunión en la que no solo se abordó su eficacia en la depresión, sino en otras patologías, como la hipertensión o la angina de pecho. En el marco de este symposium se presentaron ocho estudios, en los que se englobaron, en total, unos 300 pacientes afectados de distintos trastornos mentales, básicamente depresión. En 1958, Loomer, Saunders y Kline describieron sus amplias experiencias neuropsiquiátricas con la iproniazida en la reunión anual de la APA, proponiendo el término "physic energizer" para designar la actividad de este fármaco.

Un año después de la Reunión de Siracusa, y a pesar de que la iproniazida solo fue comercializada como agente antituberculoso (Marsilid), más de 400.000 pacientes afectados de depresión habían sido tratados con esta droga, que abrió las puertas al primer grupo de fármacos específicamente antidepresivos, conocido más tarde como IMAO.

## **Imipramina**

La historia de los antidepresivos heterocíclicos se inicia en 1956, gracias a la perspicacia del investigador suizo Roland Kuhn, del Cantonal Psychiatric Clinic de Munsterlingen y al desarrollo de sustancias iminodibenzólicas, cuyo proceso de síntesis se remonta a 1899 (Thiele y Holzinger), y, ahora, se ensayaban como posibles agentes antihistamínicos.

El doctor R. Domenjoz, investigador de la compañía farmacéutica suiza J.R. Geigy (Basilea), había enviado a R. Kuhn, en 1950, un antihistamínico (G-22150) de esta familia de los iminodibenzoles para ensayar sus propiedades hipnóticas. Los resultados que obtuvo el psiquiatra suizo en 1950 fueron poco significativos y recomendaba posteriores estudios para conocer estos efectos, estudios que fueron obviados por Geigy. La comercialización de la clorpromazina en 1952 y su rápida introducción en el campo de la psiquiatría le recordó a Kuhn, no solo la estructura química del antihistamínico que había testado años antes, sino que ciertos efectos farmacológicos observados con ambos fármacos eran muy parecidos. Esta apreciación motivó al investigador de Munsterlingen a solicitar de Geigy nuevas muestras de su antihistamínico, para valorar sus propiedades en distintos trastornos psiquiátricos. Sin embargo, aunque los resultados obtenidos fueron alentadores, el alto porcentaje de efectos adversos hizo discontinuar los estudios. Poco tiempo después, Geigy envió a Kuhn un análogo del antihistamínico (G-22355), sintetizado por Häfliger y Schindler, con una cadena lateral en su estructura tricíclica similar a la de la clorpromazina. De esta forma, a principios de 1956 este compuesto fue administrado a unos 300 esquizofrénicos y a algunos pacientes afectos de depresión endógena, constatándose que, aunque su eficacia en los pacientes psicóticos era inferior a la de la clorpromazina, su actividad antidepresiva era superior a la de cualquier sustancia conocida hasta la fecha.

Los resultados de las primeras impresiones obtenidas por Kuhn, en un total de 40 pacientes depresivos, fueron comunicados en 1957, durante el Segundo Congreso Internacional de Psiquiatría, celebrado en Zurich, ante una audiencia que apenas superó las 12 personas. Estos resultados, publicados por primera vez el 32 de agosto de 1957 en el *Schwizerische Medizinische Wochenschrift* ("*Über die behandlung depressiver zustände mit ainem iminodibenzyl derivat (G 22355)*"), fueron recibidos, como el propio autor confesaría más tarde (Kuhn, 1984), con gran escepticismo, debido a la nula existencia previa de sustancias específicamente antidepresivas. "*Hemos conseguido un tratamiento específico de los estados depresivos, no el ideal, pero que avanza mucho en esa dirección. Subrayo 'específico', porque el medicamento restaura en gran parte, o por completo, lo que la enfermedad ha dañado; a saber, las funciones y la capacidad mentales, y lo que es de importancia capital, el poder de experimentar*", afirmó Kuhn (1984). El nuevo fármaco, comercializado por Geigy en la primavera de 1958, se denominó imipramina (Tofranil ) y supuso un paso de gigante en el tratamiento de la depresión, siendo el primer representante de una nueva familia de fármacos, conocida como antidepresivos imipramínicos o tricíclicos.

El primer estudio clínico controlado imipramina-placebo fue conducido, en 1959, por Ball y Kiloh, demostrándose así la eficacia de esta sustancia, especialmente en las denominadas depresiones endógenas y en las depresiones psicóticas. Precisamente, en marzo de 1959 tuvo lugar en Montreal una conferencia internacional ("McGill Conference on Depression and Allied States"), donde se aportaron todos los datos sobre la imipramina acumulados hasta la fecha, a partir de los estudios norteamericanos y europeos.

## **Fármacos ansiolíticos**

Hasta mediada la década de los 50, las herramientas farmacológicas que se venían utilizando en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio eran los barbitúricos. El escaso desarrollo de fármacos específicamente ansiolíticos, así como el retraso en su introducción clínica, sobre todo si se compara con la síntesis y comercialización de moléculas antipsicóticas o antidepresivas, estriba,

como muy bien defiende Pichot (1990), al menos en parte, en el gran peso específico de las teorías psicoanalíticas, fundamentalmente en EE.UU. El psicoanálisis preconizaba que la ansiedad era una señal de daño mental, siendo toda la psicopatología secundaria a ella. Estas teorías, plenamente vigentes a finales de la década de los 50, suponían pues que el único abordaje terapéutico de la ansiedad era el psicoanalítico, y como tal venía recogido en la mayor parte de los tratados de psiquiatría de la época. No obstante, en 1954 se introduce en clínica el meprobamato y en 1960 la primera benzodiazepina, el clordiazepóxido.

## Meprobamato

Los problemas derivados del uso prolongado de barbitúricos estimularon a las compañías farmacéuticas a desarrollar nuevos compuestos con propiedades sedativas y/o hipnóticas. En este sentido, el origen de los primeros agentes que se pueden considerar como auténticos ansiolíticos hay que buscarlo en la terapéutica antimicrobiana que se venía realizando durante la II Guerra Mundial. Con objeto de evitar el fracaso de la penicilina en las infecciones de heridas de guerra por gérmenes Gram negativos, se solía adicionar a este antibiótico el fenoxietanol, un antiséptico con propiedades tóxicas antimicrobianas frente a dichas bacterias, habitualmente utilizado en Inglaterra. Sin embargo, la potencia de este compuesto era limitada, por lo que Willian Bradley, químico jefe del British Drug Houses Ltd. de Londres, intentó sintetizar varios análogos del fenoxietanol, con la esperanza de encontrar agentes con mayor actividad antimicrobiana. Durante las pruebas toxicológicas con estos compuestos, Frank M. Berger, un farmacólogo checo refugiado en Inglaterra, dado su origen judío, que también trabajaba en el British Drug Houses Ltd. observó que todos ellos producían una parálisis flácida reversible de la musculatura esquelética voluntaria los miembros, en el animal de experimentación. Esta observación hizo desviar a Berger el destino inicial del proceso de investigación, centrándose en estas nuevas apreciaciones. Los animales a los que se les administró estos compuestos, tanto por vía oral como parenteral, experimentaron una pérdida de control muscular, aún manteniendo su habitual nivel de conciencia. Cuando se les administró a los animales de laboratorio dosis demasiado pequeñas para ocasionar estos fenómenos de parálisis, pudieron observar un efecto de relajación generalizado. Este efecto fue denominado, en la primera publicación de Berger y Bradley sobre la farmacología de los nuevos éteres de glicerol (1946), "tranquilización".

De los 143 compuestos estudiados por Berger y Bradley en el animal de experimentación, solo uno poseía ciertas propiedades interesantes. Se trataba de la mefenesina, una sustancia capaz de actuar directamente sobre la placa neuromuscular, por lo que Mallison la introdujo, en 1947, en la práctica de la anestesia, como alternativa a la tubocurarina. No obstante, tuvo muy poco éxito entre los anestesiólogos, a pesar de ejercer una acción ansiolítica, sin apenas afectar el estado de conciencia general. Un gran inconveniente de este fármaco era su corta duración de acción, debido a su rápido metabolismo oxidativo (origen de varios metabolitos activos), lo que imposibilitaba una acción ansiolítica mantenida durante varias horas entre dosis. Con objeto de mejorar las propiedades características de estos incipientes agentes ansiolíticos, Frank Berger, emigrado a EE.UU. en 1947, e investigador ya de Wallace Laboratories (Grambury, New Jersey), junto al químico B.J. Ludwig, iniciaron en 1949 una nueva línea de investigación, que desembocaría en el descubrimiento de los meprobamatos. El primer objetivo en la mejora de la actividad de la mefenesina fue ampliar el tiempo de acción ansiolítica, con lo que era imprescindible mejorar su metabolismo. Siguiendo esta línea de investigación, Ludwig sintetizó en mayo de 1950 el meprobamato (posteriormente comercializado con el nombre de Miltown), que se confirmó como la sustancia con mejor perfil de las, aproximadamente, 1200 sintetizadas y ensayadas por Ludwig y Berger, sustancia que poseía una duración de acción ocho veces mayor que la mefenesina.

Las primeras publicaciones sobre la experiencia clínica con meprobamato aparecieron, en forma de dos artículos breves, en el número del 30 de abril de 1955 del *Journal of the American Medical*

*Association*, firmados, respectivamente, por L.S. Selling y J.C. Borrus. En ambos se analizaba los efectos clínicos advertidos incipientemente con el nuevo agente tranquilizante, constatándose que era relativamente seguro, sobre todo cuando se comparaba con los barbitúricos.

El meprobamato fue el primer fármaco comercializado específicamente como ansiolítico. Frente a los barbitúricos y al alcohol poseía la ventaja de no inducir, a dosis terapéuticas, cambios aparentes sobre la conducta y el comportamiento. Además, no parecía producir sopor ni sueño. Puede afirmarse, pues, que la primera diferenciación histórica entre agentes hipnóticos y ansiolíticos se debe a la introducción, en 1954, del meprobamato. Sin embargo, posteriormente, se confirmó que no era un agente ansiolítico puro, ya que, incluso a dosis terapéuticas, inducía un cierto grado de somnolencia. Las tres características farmacológicas que definieron al meprobamato fueron la relajación muscular, la acción anticonvulsiva y su acción de apaciguamiento.

-

## Clordiazepóxido

Como con el resto de agentes ansiolíticos descubiertos con anterioridad, el desarrollo de las benzodiazepinas, la familia de fármacos ansiolíticos de mayor relevancia farmacológica y clínica, también se benefició sustancialmente del azar científico. El descubrimiento de las benzodiazepinas está estrechamente unido a Leo H. Sternbach, otro investigador europeo de origen judío, emigrado a EE.UU. durante la II Guerra Mundial, y empleado como químico de los Laboratorios Hoffmann-La Roche Inc. (Nutley, New Jersey). Sternbach decidió, en 1954, continuar sus investigaciones sobre ciertos compuestos tricíclicos (heptoxidiazinas), que él mismo había sintetizado 20 años atrás en la Universidad de Cracovia, como parte de sus estudios postdoctorales sobre colorantes. La reciente comercialización en Francia (1952) de la clorpromazina y su estructura química de naturaleza tricíclica, hizo pensar a Sternbach que ciertas modificaciones de las cadenas laterales de sus viejos compuestos podrían dotarles de propiedades semejantes al nuevo agente neuroléptico.

El investigador de Hoffmann-La Roche desarrolló alrededor de 40 nuevos compuestos. Sin embargo, cuando Lowell O. Randall, Director de Investigación Farmacológica de Roche, estudió las propiedades sedativas, anticonvulsivantes y relajantes musculares de estos compuestos, los resultados fueron nulos. El azar hizo que la reacción química de uno de estos compuestos siguiera una vía diferente. Este compuesto (Ro 5-0690), que no llegó a ser estudiado, fue solicitado un año y medio después (mayo de 1957) por Earl Reeder para su screening, siendo los resultados abrumadores. Randall confirmó que la sustancia era superior al meprobamato en un gran número de pruebas sobre actividad ansiolítica y relajante muscular central, además de poseer ciertas propiedades tranquilizantes, similares a la clorpromazina, y de carecer de efectos adversos significativos. El 26 de julio de 1956 el Dr. Randall escribió unas palabras que, como recoge Cohen (1984), son hoy parte de la historia de la psicofarmacología: "*La sustancia posee efectos hipnóticos y sedantes en los ratones, similares a los del meprobamato. En los gatos es dos veces más potente en lo relativo a la relajación muscular y diez veces más potente en el bloqueo del reflejo muscular flexor*". Este nuevo tranquilizante (una 1,4-benzodiazepina, denominada metilaminodiazepóxido, durante un breve periodo de tiempo) fue patentado por Sternbach el 15 de Mayo de 1958, quien cambió su nombre por el de clordiazepóxido, siendo el primer fármaco de una nueva familia, conocida como benzodiazepinas. Su nombre comercial, Librium, forma ya parte destacada de la historia de la farmacología.

Antes de que la FDA aprobase este nuevo fármaco en febrero de 1960, los ensayos clínicos, dirigidos por L.R. Hines (Director de Investigación Biológica de Roche), avalaron su eficacia en más de 16.000 pacientes. A principios de 1958 comenzaron las fases clínicas de estudio del Ro 5-0690, dirigidas por el doctor Hines. Inicialmente se administraron dosis muy elevadas a un número reducido de pacientes ancianos. Los resultados obtenidos por los investigadores fueron absolutamente negativos, ya que, además de un intenso efecto sedante, observaron, a las dosis

administradas, como los pacientes experimentaban una ataxia severa y una alocución confusa, por lo que informaron de la ausencia de interés clínico de la molécula. Cohen (1984), escribe que estos hechos son un ejemplo claro de lo que sucede en investigación clínica cuando se ensaya un fármaco a "*una dosis errónea en una población equivocada*". Sin embargo, Hines no cedió en su empeño de estudiar el Ro 5-0690 y diseñó un nuevo plan de ensayos, consistente en solicitar a tres grupos de investigadores que lo ensayen simultáneamente en los tipos de pacientes más habituales en clínica psiquiátrica, así como en pacientes psiquiátricos hospitalizados. De esta forma, se efectuaron tres ensayos clínicos comparativos dirigidos, respectivamente, por Irvin M. Cohen, del Baylor College of Medicine de Houston, Titus H. Harris, del University of Texas Medical Branch de Galveston, y James R. Sussex, del University of Alabama School of Medicine de Birmingham. Los resultados obtenidos por los tres grupos fueron muy parecidos, demostrándose que el clordiazepóxido era una droga ansiolítica eficaz, con muy pocos efectos adversos y sin apenas afectar al estado de conciencia y a la actividad intelectual. Como consecuencia de estos estudios, T.H. Harris remitió sus resultados, en forma de nota clínica, al *Journal of the American Medical Association*. Este artículo, aparecido el 12 de marzo de 1960, fue la primera publicación sobre eficacia terapéutica de la nueva familia de las benzodiazepinas. Toda la experiencia clínica recogida durante 1959 permitió a Hines organizar una reunión en el University of Texas Medical Branch (Galveston, 13-15 de noviembre de 1959), donde se comunicaron las propiedades farmacológicas y clínicas de la nueva benzodiazepina, que sirvieron de base para la posterior aprobación de la FDA (24 de febrero de 1960).

A partir de 1960 se sintetizaron, tanto en Hoffmann-LaRoche, como en otras compañías, miles de benzodiazepinas, de las que más de 100 han sido comercializadas en distintos países, por sus propiedades ansiolíticas y/o hipnóticas.

## **IMPLICACIONES SOCIO-SANITARIAS Y CIENTÍFICAS DE LA INTRODUCCIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS CLÁSICOS**

Las consecuencias directas y diferidas de la introducción de los primeros psicofármacos han sido múltiples, afectando a distintas áreas de la realidad socio-sanitaria. Entre ellas hay que resaltar el progresivo fenómeno de "desinstitucionalización" de la psiquiatría y la implicación de la Atención Primaria en materia de Salud Mental, sobre todo en el manejo de los trastornos mentales menores (depresiones y estados de ansiedad), hechos ambos que han mitigado el componente de estigmatización que acompañaba a la asistencia psiquiátrica. Otras consecuencias de esta "revolución de la psiquiatría" hay que situarlas en el plano meramente científico, como el postulado de las primeras hipótesis biológicas sobre la génesis de las enfermedades mentales. En el plano nosológico, la introducción de estos fármacos posibilitó el diseño de unos nuevos criterios diagnósticos. Por último, la metodología en investigación clínica también se benefició de la aparición de estos fármacos.

### **Etiología de las enfermedades mentales**

Puede afirmarse que la psicofarmacología y la neurociencia siempre han caminado juntas y se han influenciado mutuamente en los sucesivos descubrimientos científicos. En este sentido, una de las principales consecuencias del descubrimiento de los nuevos psicofármacos fue la posibilidad de postular las primeras hipótesis biológicas sobre la génesis de las enfermedades mentales, dando lugar a la denominada "psiquiatría biológica". Como muy bien relata Colodrón (1999), "*en 1952 la*

*'psiquiatría biológica' alcanza, al fin, lo que parecía la tierra prometida*". Así pues, los psicofármacos han permitido ir definiendo el proceso neuroquímico sobre el que asienta la enfermedad mental y generar una teoría fisiopatológica sobre la misma. Esta situación se constituyó como un evento singular en la historia de la medicina, pues una gran cantidad de hipótesis etiológicas se fundamentaron en la acción de una serie de fármacos, cuya aplicación a las patologías psiquiátricas fue consecuencia del más puro azar. Se trata pues de una aproximación "farmacocéntrica", según han postulado algunos autores.

El caso de la clorpromazina es bastante ilustrativo en este sentido, pues con su introducción aparecieron las primeras teorías etiopatogénicas sobre el origen de la esquizofrenia. En 1957, el farmacólogo Arvid Carlsson y sus colaboradores de la Universidad de Lund (Suecia) descubrieron que la dopamina era un neurotransmisor cerebral (Carlsson, 1978). Unos años más tarde, en 1963, el propio Carlsson, ahora en la Universidad de Göteborg, y Margit Lindqvist demostraron que los niveles cerebrales de dopamina, en el animal de experimentación, variaban al administrar neurolépticos. Posteriormente, Solomon H. Snyder, de la John Hopkins University, pudo confirmar que los neurolépticos, como la clorpromazina, eran capaces de bloquear los receptores dopaminérgicos. Estos hechos, junto con la observación de que los agentes eficaces como antagonistas del receptor del D<sub>2</sub> tenían una magnitud de efecto proporcional a la potencia clínica, se desarrolló la hipótesis, por otro lado simplista, de que el bloqueo dopaminérgico D<sub>2</sub> era el responsable del efecto antipsicótico de los neurolépticos, y que la esquizofrenia podría deberse a un estado de hiperactividad dopaminérgica a nivel del sistema límbico o de la corteza cerebral.

El descubrimiento y posterior uso terapéutico de los antidepresivos tricíclicos y los IMAO posibilitó también el desarrollo de las primeras teorías etiopatogénicas serias de los trastornos afectivos. Durante la década de los 60 florecieron las teorías monoaminérgicas de la depresión, que postulaban una deficiencia funcional de la neurotransmisión noradrenérgica o serotoninérgica en determinadas áreas cerebrales como causa primordial de estas patologías (Coppen, 1967). Incluso se hipotetizó con una teoría de hiperfuncionalismo colinérgico como origen de la depresión, basándose en las propiedades anticolinérgicas de los antidepresivos tricíclicos (Janowsky y cols., 1972). La "hipótesis catecolaminérgica" fue la primera que se postuló, en base a las observaciones efectuadas sobre los efectos de los fármacos antidepresivos recién descubiertos; la acción inhibitoria de la MAO por parte de la iproniazida (Zeller y cols., 1952) y el bloqueo de la recaptación sináptica de noradrenalina por parte de la imipramina (Glowinski y Axelrod, 1964). Esta hipótesis sobre el mecanismo biológico de la depresión, presentada en un clásico trabajo en 1965, concluía que esta entidad patológica se debía a un descenso de los niveles de noradrenalina en la hendidura intersináptica. A favor de esta teoría, también se posicionaron Schildkraut y cols. (1967), al observar como las sales de litio, efectivas en el tratamiento de las fases maníacas de los trastornos bipolares, disminuían la tasa cerebral de noradrenalina, efecto contrario al observado con los antidepresivos tricíclicos. De esta forma, los estados maníacos se deberían, en oposición a los cuadros depresivos, a un exceso catecolaminérgico en el SNC. En esta misma época comenzó a gestarse la "hipótesis serotoninérgica" de la depresión. Desde 1952, gracias a los trabajos de Betty Twarog, investigadora del Laboratorio del profesor John Welsh, de Harvard, se sabía que la serotonina era un neurotransmisor cerebral (Twarog, 1988). Bernard Brodie y sus colegas del Laboratory of Chemical Pharmacology del National Heart Institute, descubrieron, en 1955, que la administración de reserpina a los animales de experimentación ocasionaba una gran deplección tisular de serotonina, incluyendo el cerebro (Pletscher y cols., 1955). En 1963, Coppen demostró que la administración de triptófano, un precursor de la serotonina, a animales deprimidos potenciaba los efectos terapéuticos de los IMAO, y en 1968 Carlsson y cols. describen, por primera vez, como los antidepresivos tricíclicos bloqueaban la captación de serotonina a nivel cerebral. De esta forma, en 1970, Lapin y Oxenkrug postulan la teoría serotoninérgica de la depresión, en oposición a la hipótesis catecolaminérgica, basada en un déficit de serotonina a nivel intersináptico en determinadas regiones cerebrales.

Por último, la incorporación a la clínica de las benzodiazepinas y, sobre todo, el descubrimiento de su complejo receptorial saturable y de alta afinidad, en el cerebro de rata, en 1977, abrió las puertas al conocimiento científico de las bases bioquímicas de la ansiedad. Las primeras observaciones sobre el presumible mecanismo de acción de las benzodiazepinas datan de 1967, cuando se observó que el diazepam ejercía una acción inhibitoria sobre la médula espinal del gato. Posteriormente, se relacionó esta acción con el ácido gamma-amino-butírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitor central. Aunque se ha contrastado que los agentes benzodiazepínicos también ejercen alguna acción sobre otros sistemas de neurotransmisión, parece ser que se trata de efectos secundarios a la acción de éstos sobre el GABA. Durante la primera mitad de la década de los 70, dos grupos de investigadores, dirigidos, respectivamente, por Costa y Haefely, concluyeron, de forma independiente, que el mecanismo de acción de las benzodiazepinas estaba estrechamente relacionado con los efectos del GABA, ya que estos agentes ansiolíticos mejoraban la neurotransmisión en las sinapsis gabérgicas, gracias al aumento de la unión del GABA a sus receptores postsinápticos. El segundo hito histórico en el conocimiento de los mecanismos de acción de los agentes ansiolíticos tuvo lugar en 1977, cuando se descubrieron receptores específicos a los que se fijaban las benzodiazepinas en el SNC (Braestrud y cols., 1977; Mohler y Okada, 1977). Así pues, desde finales de los años 60, la historia de los ansiolíticos y del GABA ha ido siempre pareja y ha permitido indagar, aunque de forma incipiente, en las bases neurobiológicas de los trastornos de ansiedad.

## Nosología psiquiátrica

También es preciso indicar, como muy bien señala Pichot (1994), que la moderna psicofarmacología ha influido de forma notoria en el desarrollo de una nueva nosología psiquiátrica, que ha posibilitado el diseño de unos criterios diagnósticos mucho más estrechos, caracterizados, en gran medida, por una previsible y homogénea respuesta al tratamiento. Hoy en día, podría afirmarse que el desarrollo de los criterios diagnósticos DSM y CIE se debe, en gran medida, a la aportación de los psicofármacos introducidos en la década de los 50. El ejemplo más representativo hay que buscarlo en los trastornos de ansiedad, aunque también existen algunas categorías diagnósticas que han sido definidas gracias a la acción de ciertos fármacos, como es el caso de las "depresiones atípicas" y los IMAO.

El papel de los psicofármacos en la categorización de una nueva nosología psiquiátrica de los trastornos de ansiedad ha sido recientemente abordado por Rubio y López-Trabada (1998). Desde la concepción freudiana de la neurosis de ansiedad y hasta después de la II Guerra Mundial, se incluían las crisis de angustia y el estado de ansiedad como manifestaciones sintomatológicas similares, pero de distinta intensidad. Con la llegada de la era psicofarmacológica, en la década de los 50, este planteamiento comenzó a cambiar, y se pensó que las crisis de angustia y la ansiedad generalizada podían ser trastornos distintos. Esta hipótesis fue concebida por Donald Klein, gracias a sus observaciones sobre los efectos antidepressivos de la imipramina. Klein ensayó este fármaco con un grupo de pacientes muy ansiosos, con crisis de angustia y agorafobia, que no habían remitido con clorpromazina ni psicoterapia. Los pacientes mejoraron de las crisis de angustia y de su ansiedad anticipatoria, lo que le permitió hipotetizar que las crisis de angustia eran las que habían ocasionado el estado de ansiedad crónico. Los primeros resultados de la acción de la imipramina sobre las crisis de angustia se publicaron en 1962 y desde entonces fue tomando cuerpo la distinción de las crisis de angustia como elemento central de determinados trastornos (Klein, 1987). Estos trastornos debían, según Klein, distinguirse de la ansiedad generalizada, pues éste último tenía las características de un trastorno de la personalidad y debía ser tratado con ansiolíticos. El hecho de que el antidepressivo fuese eficaz en las crisis de angustia promovió la utilización de este tipo de agentes en las fobias y en las obsesiones. Así, en 1962, Sargent y Dally utilizaron los IMAO en la ansiedad fóbica y, en 1972, López-Ibor utilizó la clomipramina en el trastorno obsesivo-compulsivo.

En resumen, puede afirmarse que, durante esta segunda mitad de siglo, se ha producido, desde una perspectiva nosográfica, una expansión de los trastornos de ansiedad, en un intento de distinguir la ansiedad generalizada de los trastornos con crisis de angustia. Esta separación ha sido incorporada definitivamente a las nosologías psiquiátricas posteriores al DSM-III.

Otro ejemplo de la influencia de los psicofármacos en la nosografía psiquiátrica es la aparición de entidad denominada "depresión atípica", que está estrechamente ligada al desarrollo de los IMAO. Este término fue propuesto por West y Dally (1959), del Sargant's Department del St. Thomas Hospital de Londres, para caracterizar el estado depresivo asociado a un intenso cuadro ansioso con síntomas fóbicos, que respondía favorablemente a la iproniazida.

## **Metodología en investigación clínica**

También hay que destacar que la psicofarmacología ha traído consigo numerosas innovaciones metodológicas en relación con la propia investigación clínica. Baste mencionar el desarrollo de los ensayos clínicos multicéntricos, los nuevos diseños de protocolos (ensayos doble-ciego, cruzados, randomizados, etc.), los criterios de inclusión y exclusión de pacientes, el procesamiento estadístico de los datos generados o las autorregulaciones éticas incorporadas, entre las que ocupa un papel capital el consentimiento informado. Además, también es destacable el desarrollo de un gran número de escalas genéricas y específicas para la evaluación de cambios psicopatológicos, que también se deben, en gran medida, a la introducción de los psicofármacos, y que hoy en día son legión.

Muchos son los ejemplos que pueden ilustrar estos cambios. Nosotros comentaremos algunos de ellos. Ya en 1954, dos años después de la introducción clínica de la clorpromazina, Joel Elkes y Charmain Elkes (Birmingham, Inglaterra) publicaron el primer ensayo controlado con este neuroléptico, estudio que puede calificarse de histórico, ya que, no solo fue ampliamente citado por autores posteriores, sino que introdujo en psiquiatría la metodología de los ensayos controlados con placebo. En este estudio se incluyeron pacientes psicóticos crónicos hiperactivos, que fueron seguidos durante 22 semanas, a los que se les administró alternativamente clorpromazina y placebo (Elkes y Elkes, 1954).

No obstante, el primer estudio serio sobre la eficacia antipsicótica de los nuevos agentes neurolépticos fue diseñado por el Servicio de Farmacología del National Institute of Mental Health (NIMH) de EE.UU. y puesto en marcha en 1964. Se trataba de un estudio multicéntrico (nueve hospitales), randomizado, doble-ciego y controlado con placebo, en el que se valoró la eficacia de tres neurolépticos en 344 pacientes diagnosticados de esquizofrenia, al cabo de 6 meses de tratamiento. Los resultados del ensayo mostraron la inequívoca eficacia de los nuevos fármacos, ya que, aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes había experimentado, al final de tratamiento, una mejoría, cuando mínimo, moderada, mientras que dentro del grupo placebo sólo un tercio de los pacientes fueron englobados en estas categorías.

Desde el punto de vista estrictamente farmacológico, hay que destacar la introducción de nuevos métodos para la evaluación de la actividad antidepressiva de distintas sustancias que supuso el desarrollo de la imipramina. Estas aportaciones se deben a Costa y cols. (1960), quienes administraron la imipramina a ratas tratadas previamente con reserpina (alcaloide que inducía en el humano un estado de pseudodepresión), comprobando que los efectos de esta última sustancia (hipotermia, bradicardia, ptosis parpebral, diarrea, etc.) eran revertidos por la primera. Posteriormente, se fueron aportando otras pruebas predictivas de actividad antidepressiva, como el antagonismo de la hipotermia inducida por apomorfina, la potenciación de los efectos de la yohimbina, etc.



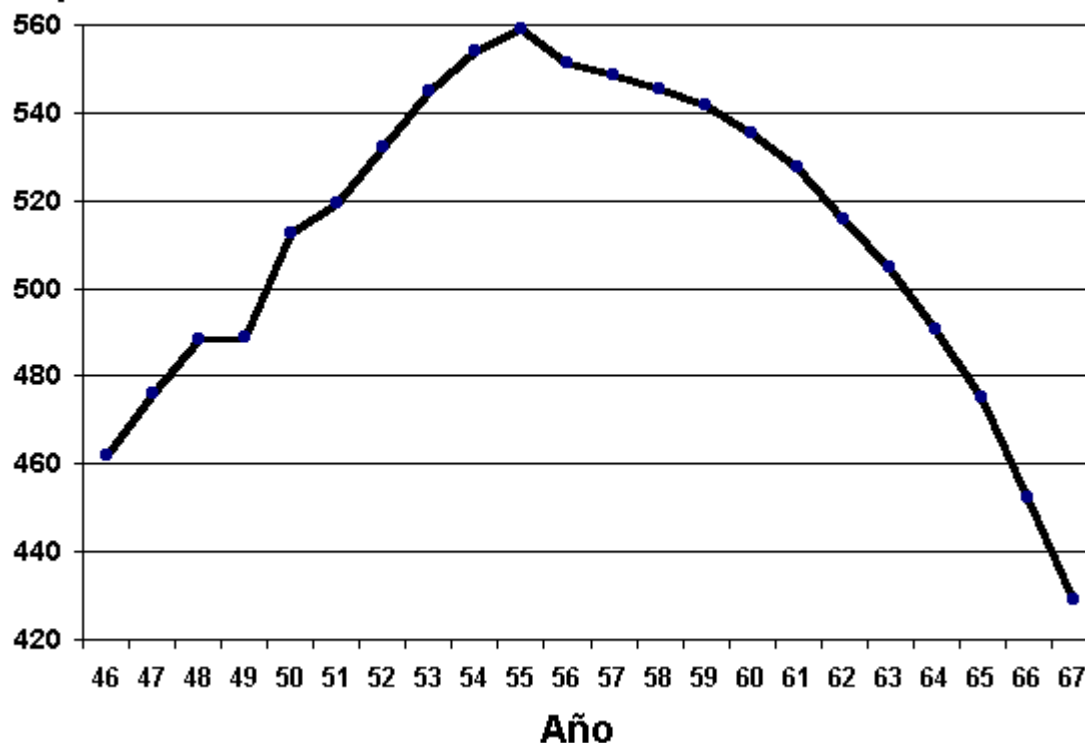
Los estudios de carácter preventivo deben gran parte de lo que hoy son a la aportación de las sales de litio. A pesar de los numerosos argumentos científicos que avalaron el efecto profiláctico del litio en el trastorno maníaco-depresivo, esta acción fue muy contestada durante la segunda mitad de la década de los 60. Pero el valor de estos estudios no sólo radica en que demostraron la eficacia del litio en esta segunda indicación, sino que, como apuntan Noguera y Sáiz (1996), suponen una auténtica innovación en el diseño metodológico de los ensayos clínicos en psiquiatría. Estudios de tipo preventivo, como el publicado por Coppen y cols. en 1971 fueron los primeros estudios prospectivos de la historia de la psicofarmacología.

### **Cambios en la asistencia psiquiátrica**

Otra consecuencia directa de la introducción clínica de los psicofármacos es la revolución social y asistencial que ocasionaron. En el ámbito asistencial, no solo permitieron la salida de los pacientes psicóticos del hospital psiquiátrico, sino su resocialización. Algunos datos dan fe del impacto de la introducción de los psicofármacos. Durante la primera mitad del siglo XX, el número de pacientes ingresados en hospitales psiquiátricos en EE.UU. se incrementó alarmantemente, desde 150.000 hasta 500.000 enfermos. Sin embargo, desde 1955, fecha en la que ciertos psicofármacos (neurolepticos y sales de litio, sobre todo) comenzaron a utilizarse masivamente, la tasa de hospitalizaciones se invirtió, y en 1975 el número de ingresados descendió hasta 200.000. Estos datos pueden apreciarse más detenidamente en la Fig. 1, realizada a partir de una estadística realizada por el NIMH, que recoge los ingresos en hospitales psiquiátricos desde 1946 hasta 1967. En ella puede observarse como el número de ingresos crece de manera constante hasta 1955, siendo a partir de ese año cuando se produce una inversión de los mismos, pasando a disminuir de forma continua, año tras año. Esta situación sería extrapolable a toda Europa, aunque algunos autores, como Bellak (1968) y Shepherd (1994), se cuestionan este hecho, aportando incluso datos en su contra.

**FIGURA 1: Población en los Hospitales mentales públicos de Estados Unidos (1946-1967). Basada en datos procedentes del *United States Public Health Services* (Davis y Cole, 1982). Obsérvese como a partir de 1955, fecha de inicio de la utilización masiva de los psicofármacos, el número de pacientes ingresados en las instituciones psiquiátricas disminuye drásticamente.**

### Nº pacientes x 1000



La principal causa del fenómeno descrito no hay que buscarlo solamente en una posible reducción del número de pacientes psiquiátricos, sino en la propia eficacia de los nuevos fármacos, que potenciaron considerablemente el tratamiento ambulatorio y posibilitaron una reducción de las estancias hospitalarias. La Tabla II, tomada de Pöldinger (1972), refleja la influencia de los fármacos psicotropos sobre el movimiento hospitalario de pacientes psiquiátricos. Baste recordar la experiencia de Henry Brill, recogida en la Tabla II. En Enero de 1955, Brill ocupaba el puesto de Assistant Commissioner of Mental Hygiene, en el Estado de Nueva York, y fue pionero en la utilización de la clorpromazina y la reserpina en los hospitales estatales públicos. Ya a mediados de 1956 había observado un ligero descenso en la población psiquiátrica hospitalizada; pero en 1961, en el transcurso de la reunión anual de la APA, Brill y Patton comunicaron su experiencia de 6 años, confirmando que esta población se había reducido a un ritmo del 1-2% al año, sobre todo a expensas de pacientes esquizofrénicos (Brill y Patton, 1962). Otra prueba evidente de la trascendencia que supuso la introducción en clínica de los neurolépticos es, por ejemplo, la enorme cantidad de pacientes que se beneficiaron del uso de la clorpromazina, que ascendió, solo en la década 1955-1965, a más de 50 millones.

**Tabla II: Influencia de los psicofármacos en el movimiento hospitalario de pacientes psiquiátricos, durante la primera década de la "era psicofarmacológica".**

| Autores | Tipo de investigación | Antes                         | Después                       |
|---------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|         |                       | Introducción<br>Psicofármacos | Introducción<br>Psicofármacos |
|         |                       |                               |                               |

|                             |   |                        |                          |
|-----------------------------|---|------------------------|--------------------------|
| Brill (Nueva York)          | Variación anual del número de enfermos psiquiátricos hospitalizados en el Estado de New York.                 | + 2,2%<br>(antes 1955) | - 0,5%<br>(después 1955) |
| Delay (París)               | Variación anual del número de enfermos psiquiátricos hospitalizados en 96 establecimientos franceses.         | + 7%<br>(1948-51)      | + 1,5%<br>(1955-56)      |
| Briner (Soleure)            | Porcentaje de esquizofrénicos hospitalizados durante más de 6 meses en el Hospital Psiquiátrico de Soleure.   | 42%<br>(1947)          | 17%<br>(1957)            |
| Brill y Patton (Nueva York) | Variación anual del número de enfermos psiquiátricos hospitalizados en establecimientos de New York.          | 56%<br>(antes 1952)    | 30%<br>(1959)            |
| Stall (Zurich)              | Relación entre reingresos y primeras entradas en la Clínica Universitaria de Psiquiatría de Zurich.           | 2 / 3                  | 4 / 5                    |
| Meyer y cols. (Munich)      | Porcentaje de esquizofrénicos no mejorados transferidos de la Clínica Universitaria al Hospital Psiquiátrico. | 21%<br>(1949-51)       | 9%<br>(1959-61)          |
|                             | Porcentaje de esquizofrénicos no mejorados, que permanecieron en el Hospital Psiquiátrico.                    | 18%<br>(1949-51)       | 6%<br>(1959-61)          |

Tomada de López-Muñoz y Alamo (1998).

Pero entre las muchas implicaciones asistenciales derivadas de la "revolución psicofarmacológica" no solo hay que mencionar la tendencia a la "desinstitucionalización" de la psiquiatría, sino que, como consecuencia de ella, la asistencia pasó de los hospitales psiquiátricos a unidades extrahospitalarias (Centros de Salud Mental, Hospitales de día, etc.), implicando de forma evidente a la Atención Primaria en materia de Salud Mental, sobre todo en el manejo de los trastornos mentales menores, como depresiones y estados de ansiedad. Estos hechos han contribuido, además, a eliminar ese nefasto componente de estigmatización que siempre acompañó a la asistencia psiquiátrica y a lograr una mejoría de la calidad de vida de los enfermos mentales, sobre todo los esquizofrénicos.

Las repercusiones sociales de tratamiento farmacológico de los trastornos depresivos y de ansiedad fueron menos objetivables que las habidas en los trastornos maníacos y psicóticos, ya que no se trata de patologías que requirieran el ingreso psiquiátrico, ni tampoco llevan aparejadas otro tipo de repercusión social como la marginación (Rubio, 1996).

Otra causa directa de la introducción de los psicofármacos fue el declive de las terapias

psicológicas. Sin embargo, para que esto fuese realidad, existió una auténtica lucha abierta con la psicoterapia, *"el mejor tratamiento de los trastornos mentales"* en palabras de Pichot (1994). La victoria definitiva de los psicofármacos tuvo lugar hacia 1970, tal como describe el psiquiatra americano W. Reich, en el párrafo que recoge Pichot (1994): *"el ambientalismo psicodinámico - imperante antes de la II Gran Guerra -, sustentado por un optimismo ingenuo y una esperanza sin límite, había llevado a un fracaso. Las curaciones esperadas habían quedado en agua de borrajas, y a comienzos de la década de 1970 una nueva generación de psiquiatras americanos empezó a volverse hacia la psicobiología. Era una perspectiva inédita que se convertiría en fuente de esperanza y optimismo renovado"*.

La eficacia de los nuevos agentes farmacológicos también fue rápidamente comparada con las terapias psicológicas. Phillip R. A. May, profesor de psiquiatría de la Universidad de California (Los Angeles), publicó en 1968 los resultados de un estudio comparativo, evaluado por terceros, en el que 228 pacientes esquizofrénicos fueron divididos, aleatoriamente, en cinco grupos de tratamiento: un grupo recibió antipsicóticos, otro psicoterapia individual, otro terapia ocupacional, otro psicoterapia y antipsicóticos y un quinto electroconvulsivoterapia. Los resultados demostraron que las técnicas psicológicas fueron completamente ineficaces, al contrario que la medicación antipsicótica. Pero además, el propio autor, en un estudio publicado posteriormente (May y cols., 1981), siguió a estos mismos pacientes (una vez que pasaban a un estadio ambulatorio) durante cinco años, para demostrar otra serie de ventajas adicionales de los fármacos a largo plazo. Así, pudo constatar que los pacientes que tomaban los antipsicóticos reingresaban en el hospital con menos frecuencia que los sometidos a psicoterapia y, además, la duración de su ingreso era bastante menor. De esta forma, la idea existente en los primeros años de la era de los psicofármacos, de que los agentes neurolépticos inducían pacientes de "puerta giratoria", es decir pacientes que sólo volvían a casa para regresar al hospital al poco tiempo, comenzó a ser olvidada.

### **Efectos negativos de la introducción de los psicofármacos**

Algunos autores (Lehmann, 1985) recogen los efectos negativos del masivo uso de psicofármacos que tuvo lugar durante las décadas de los 60 y los 70: la formación de un ejército de mendigos y "sin techo", que inundaron las calles de muchas ciudades norteamericanas, como consecuencia directa de la "desinstitucionalización"; el comercio ilegal de psicofármacos, con destino a drogodependientes; la génesis de una psiquiatría defensiva, consecuencia directa de las campañas "antipsicofármacos" promovidas por ciertos medios de comunicación de masas desde mediados de los 70, etc. Los problemas sociales derivados de la desinstitucionalización psiquiátrica en EE.UU. fueron magistralmente abordados por Torrey (1988), en su obra titulada *Nowhere to Go: The Tragic Odyssey of the Homeless Mentally Ill*. Algunos de los datos aportados en este libro son estremecedores: un 14% de la población penitenciaria norteamericana habría estado sometida previamente a tratamiento psiquiátrico; una tercera parte de los "sin techo" eran en realidad enfermos mentales, incapaces de organizar sus vidas. En palabras del propio Torrey: *"se trata de conejos, condenados a vivir en compañía de perros"*.

Por otro lado, desde el mismo momento en que se introdujeron los psicofármacos en los años 50, los problemas derivados de su uso indebido (sobre todo en lo referente a hipnóticos, tranquilizantes y antidepresivos) comenzaron a preocupar a la comunidad científica. De hecho, ya en 1956, la Comisión de las Naciones Unidas sobre Drogas Narcóticas, llamó la atención sobre el excesivo consumo de anfetaminas y en 1965 la OMS emitió un informe sobre el uso indebido de sedantes. Toda esta problemática llevó a las Naciones Unidas a firmar el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas en la Conferencia de Viena de 1971, en la que estuvieron representados 71 países y en la que se estableció el control de 98 sustancias, asignadas a cuatro listas de control decreciente en función de la capacidad para inducir dependencia, de los problemas sociosanitarios creados por su abuso y por su utilidad terapéutica.

## BIBLIOGRAFIA

- Ball JR, Kiloh LG: A controlled trial of imipramine in the treatment of depressive states. *Br Med J* 2: 1052-1055, 1959.
- Bellak L. Esquizofrenia. Ed. Herder, Barcelona, 1968.
- Berger FM, Bradley W. The pharmacological properties of  $\alpha$ ,  $\beta$ -dihydroxy- $\gamma$ -(2-methylphenoxy)-propane (Mianserin). *Br J Pharmacol* 1: 265-272, 1946.
- Boruss JC. Study of effects of Miltown (2-methyl-2-n-propyl-1,3-propanediol dicarbonate) *JAMA* 157: 1596-1598, 1955.
- Braestrud C, Albrechtsen R, Squires RF. High densities of benzodiazepines receptors in human cortical areas. *Nature* 269: 702-704, 1977.
- Brill H, Patton R. Clinical-statistical analysis of population changes in New York mental hospitals since introduction of psychotropic drugs. *Am J Psychiat* 119: 1-20, 1962.
- Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Austral* 2: 349-352, 1949.
- Caldwell AE. History of psychopharmacology. En: *Principles of Psychopharmacology* (WG Clark, J del Giudice, eds.). Academic Press, New York, pp: 9-30, 1970.
- Carlsson A, Fuxe K, Ungerstedt U. The effect of imipramine on central 5-hydroxytryptamine neurons. *J Pharm Pharmacol* 20: 150-151, 1968.
- Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 20: 140-144, 1963.
- Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 135: 164-173, 1978.
- Chessin M, Dubnick B, Kramer ER, Scott CC. Modifications of pharmacology of reserpine and serotonin by iproniazid. *Fed Proc* 15: 409, 1956.
- Cohen IM. The benzodiazepines. En: *Discoveries in Biological Psychiatry* (FJ Ayd, B Blackwell, eds.). Ayd Medical Communications, Baltimore, pp: 130-141, 1984.
- Colodrón A. Psiquiatría Biológica. Historia y método. En: *Fundamentos biológicas en psiquiatría* (JA Cervilla, C García-Ribera, eds.), Masson S.A., Barcelona, pp: 3-9, 1999.

Coppen A, Noguera R, Bailey J, et al. Prophylactic lithium in affective disorders. *Lancet* 2: 275-279, 1971.

Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 113: 1237-1264, 1967.

Costa E, Garattini S, Valzelli S. Interactions between reserpine, chlorpromazine, and imipramine. *Experientia* 16: 461-463, 1960.

Courvoisier S, Fournel J, Ducrot R, et al. Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamine 3'propyl)-10 phénotiazine (4560RP). *Archs Int Pharmacodyn Ther* 92: 305-361, 1953.

Crane G. Iproniazid (Marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases. *Psychiat Res Rep* 8: 142-152, 1957.

Davis JM, Cole JO. Fármacos antipsicóticos. En: *Tratado de Psiquiatría* (AM Freedman, HI Kaplan, BJ Sadock, eds.). Ed. Salvat, Barcelona, 1982.

Delay J, Deniker P, Harl JM. Utilisation en thérapeutique d'une phénotiazine d'action centrale sélective (4560 RP). *Ann Méd Psychol* 110: 112-117, 1952.

Delay J, Deniker P. 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continuée de 4560RP. *CR Congr Alien Neurol (France)* 50: 497-502, 1952.

Divry P, Bobon J, Collar J. R1625: a new symptomatic treatment of psychomotor agitation. *Acta Neurol Psychiat Belg* 58: 878, 1958.

Elkes J, Elkes C. Effects of chlorpromazine on the behaviour of chronically overactive psychotic patients. *Br Med J* 2: 560-565, 1954.

Glowinski J, Axelrod J. Inhibition of uptake of tritiated-noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds. *Nature* 204: 1318-1319, 1964.

Hamon J, Paraire J, Velluz J. Remarques sur l'action du 4560RP sur l'agitation maniaque. *Ann Méd Psychol* 110: 332-335, 1952.

Harris TH. Methaminodiazepoxide. *JAMA* 172: 128-129, 1960.

Hobson JA. *The chemistry of conscious states*. Little Brown, Boston, 1994

Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, et al. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*, 2: 632-635, 1972.

Janssen PA. The butyrophenone story. En: *Discoveries in Biological Psychiatry* (FJ Ayd, B Blackwell, eds.). Ayd Medical Communications, Baltimore, pp: 165-179, 1984.

Klein DF. Anxiety reconceptualized. En: Anxiety (DF Klein,ed.). Karger, Basilea, pp: 1-35, 1987.

Kline NS. Use of rauwolfia serpentina bebth in neuropsychiatric conditions. Ann NY Acad Sci 59: 107-132, 1954.

Kuhn R. The imipramine story. En: Discoveries in Biological Psychiatry (FJ Ayd, B Blackwell, eds.). Ayd Medical Communications, Baltimore, pp: 205-217, 1984.

Kuhn R. Uber die behandlung depressiver zustände mit ainem iminodibenzyl derivat (G22355). Schweiz Med Wochenschr 87: 1135-1140, 1957.

Laborit H, Huguenard P, Alluaume R. Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP). Press Méd 60: 206-208, 1952.

Laborit H, Huguenard P. L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques of physiques. Press Méd 59: 1329, 1951.

Lapin JP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinial of the thymoleptic effect. Lancet 1: 132-136, 1969.

Lehmann HE. A clinical psychopharmacologist remember and takes stock. En: Psychopharmacology: impact on clinical psychiatry (DW Morgan, ed.). Ishiyaku EuroAmerica, Inc. Publishers, St. Louis, pp: 259-266, 1985.

Lickey ME, Gordon B. Medicamentos para las enfermedades mentales. Labor, Barcelona, 1986.

Loomer HP, Saunders IC, Kline NS. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. Psychiat Res Pub Am Psychiat Ass 8: 129-141, 1957.

López-Muñoz F, Alamo C. Historia de la Neuropsicofarmacología. Una nueva aportación a la terapéutica farmacológica de los trastornos del Sistema Nervioso Central. Ediciones Eurobook S.L. y Servicio de Publicaciones de la Universidad de Alcalá, Madrid, 1998.

May PARA, Tuma AH, Dixon WJ. Schizophrenia: a followup study of the results of 5 forms of treatment. Arch Gen Psychiatry 38: 776-784, 1981.

May PRA. Treatment of schizophrenia. Science House, New York, 1968.

Möhler H, Okada T. Benzodiazepine receptors. Demonstration in the central nervous system. Science 198: 849-851, 1977.

National Institute of Health Pharmacology Service Center Collaborative Study Group. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 10: 246-261, 1964.

Noguera R, Saiz J. Litio: introducción histórica y aspectos prácticos. En: Avances en Trastornos Afectivos (M Gutiérrez, J Ezcurra, P Pichot, eds.). Ediciones en Neurociencias S.L., Barcelona, pp: 525-541, 1996.

Pichot P. ¿A dónde se dirige la psicofarmacología?. En: Avances en Psicofarmacología (M Gutiérrez, J Ezcurra, P Pichot, eds.). J.R. Prous S.A., Barcelona, pp: 1-15, 1994.

Pichot P. History of the treatment of anxiety. En: Handbook of Anxiety, vol 4: The Treatment of Anxiety (R Noyes, M Roth, GD Burrows, eds.). Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp: 3-25, 1990.

Pletscher A, Shore PA, Brondie BB. Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action. Science 122: 374-375, 1995.

Pöldinger W. Compendio de psicofarmacología. Hoffmann-La Roche and CIE, Basilea, 1972.

Rubio G. Tratamiento de los trastornos de ansiedad en atención primaria. Rev Med Pract Clin 1:70-83, 1996.

Rubio G, López-Trabada JR. Historia del tratamiento biológico de los trastornos psiquiátricos antes de la era psicofarmacológica. En: Historia de la Neuropsicofarmacología. Una nueva aportación a la terapéutica farmacológica de los trastornos del Sistema Nervioso Central (F López-Muñoz, C Alamo, eds.). Ediciones Eurobook S.L. y Servicio de Publicaciones de la Universidad de Alcalá, Madrid, pp: 155-190, 1998.

Schildkraut JJ, Schamberg SM, Breese GR, Kopin IJ. Norepinephrine metabolism and drugs used in the affective disorders: a posible mechanism of action. Am J Psychiat 124: 600-608, 1967.

Selling LS. Clinical study of a new tranquilizing drug: use of Miltown (2-methyl-2-n-propyl-1,3,-propanediol dicarbonate). JAMA 157: 1594-1596, 1955.

Shepherd M. Neuroleptosis and the psychopharmacological revolution: myth and reality. Hist Psychiat 5: 89-96, 1994.

Snyder SH. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on dopamine receptor. Am J Psychiatry 133: 197-202, 1976.

Swazey JP. Chlorpromazine in psychiatry. A study of therapeutic innovation. MA, MIT Press, Cambridge, 1974.

Torrey EF. Nowhere to go: the tragic odyssey of the homeless mentally ill. Harper and Row, New York, 1988.

Twarog BM. Serotonin: History of a discovery. Com Biochem Physiol 91C: 21-24, 1988.

West DE, Dally PJ. Effects of iproniazid in depressive syndromes. Br Med J i: 1491-1499, 1959.



Wilkins RW. Clinical usage of ranwolfia alkaloids, including reserpine (SERPASIL). Ann NY Acad Sci 59: 36-44, 1954.

Zeller EA Barsky J, Fouts JR, et al. Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotinyc-2-isopropyl-hydrazide (IIH) on bacterial and mammalian enzymes. Experientia 8: 349, 1952.

### Como citar esta conferencia:

López-Muñoz, F. Alamo, C. Cuenca, E. **LA "DÉCADA DE ORO" DE LA PSICOFARMACOLOGÍA (1950-1960): TRASCENDENCIA HISTÓRICA DE LA INTRODUCCIÓN CLÍNICA DE LOS PSICOFÁRMACOS CLÁSICOS.** Congreso Virtual de Psiquiatría 1 de Febrero - 15 de Marzo 2000 [citado: \*]; Conferencia 34-CI-C: [41 pantallas]. Disponible en: [http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa34/conferencias/34\\_ci\\_c.htm](http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa34/conferencias/34_ci_c.htm)

\* La fecha de la cita [citado...] será la del día que se haya visualizado este artículo.