

HOSPITAL PSIQUIATRICO PROVINCIAL DOCENTE "ANTONIO GUITERAS"

## Breve recuento histórico de los tratamientos biológicos en psiquiatría

Por el Dr.:

NARCISO CALLES BAJOS<sup>14</sup>

Calles Bajos, N. *Breve recuento histórico de los tratamientos biológicos en psiquiatría*. Rev Cub Med 15: 4, 1976.

Se hace un recuento histórico de los tratamientos biológicos en psiquiatría, según su aparición cronológica, así como ciertos datos de interés histórico acerca de dichos descubrimientos. Se incluyen los más recientes, y al final se desglosan los principales con su fecha correspondiente.

### INTRODUCCION

Indudablemente la proyección comunitaria de la psiquiatría actual debe muchas de sus posibilidades terapéuticas y rehabilitadoras, a una adecuada utilización de los tratamientos biológicos, los cuales facilitan la posibilidad de resocialización de la mayoría de los pacientes psiquiátricos.

Motivados por este hecho y con el objetivo de cooperar a la dispersión de conocimientos sobre los tratamientos biológicos en psiquiatría, hemos concebido la idea de elaborar este breve resumen histórico.

De todos es conocida la dificultad que existe para la determinación de los factores causales de las enfermedades mentales; ello implica la necesidad de un enfoque multifactorial de su etiología. Esto ha hecho que la evolución histórica de los descubrimientos sobre tratamientos biológicos aplicados a las enfermedades mentales no se correspondan a su vez con descubrimientos esclarecedores de

dichas enfermedades, sino que ha sido el azar, en gran parte de los pacientes, el que ha determinado la aparición de los distintos métodos terapéuticos biológicos en psiquiatría.

Sin embargo, el elemento principal que rodea a los tratamientos biológicos es la creencia de que las alteraciones psiquiátricas pueden influirse terapéuticamente por métodos no psicológicos,<sup>1</sup> a lo que podríamos agregar, por métodos "también" no psicológicos, puesto que no son excluyentes sino la mayor parte de las veces complementarios."

### Desarrollo

Describiremos a continuación los datos más conocidos en el desarrollo histórico de los tratamientos biológicos.

Desde la antigüedad los hombres han tratado de lograr determinados estados psíquicos a través del uso de drogas, sangrías, purgantes, etc. Pero es en el siglo pasado, sobre todo, cuando se utilizan estos métodos en el

---

<sup>14</sup> Especialista por vía directa en psiquiatría. Director del hospital psiquiátrico provincial docente "Antonio Guiteras". Carretera de Varadero, km Aya. Matanzas.

tratamiento específico de los enfermos mentales; a su vez, surgen las primeras operaciones quirúrgicas sobre los órganos genitales que parecían tener importancia en los trastornos psiquiátricos (castración, extirpación del clítoris en la histeria, etc.).

Es así que al inicio del presente siglo los progresos en el campo de la bacteriología inspiran diversas tentativas de procedimientos terapéuticos basados en vacunas, antitóxicos, antifecciosos, sueros, y cómo los progresos en la endocrinología repercutieron también en el tratamiento de estos enfermos; podemos citar como ejemplo el uso del tiroides desecado en pacientes con deficiencia mental, así como la utilización de sustancias químicas del sistema nervioso autónomo.

Pero no es hasta 1917 cuando *J. Wagner Jaureg* (psiquiatra) introduce la mala-rioterapia en el tratamiento de las enfermedades mentales y en específico de la PGP (con lo cual obtiene el primer premio Nobel) y se logra el primer éxito en la terapéutica biológica en psiquiatría.<sup>1,2,3</sup>

Por este tiempo la esquizofrenia fue tratada también con la malarioterapia, basados en que ciertos trastornos psiquiátricos son producidos por problemas infecciosos, pero esto no produjo resultados beneficiosos en la mayoría de los cuadros psiquiátricos usados fuera de la PGP. Posteriormente, se utiliza el s<sub>j</sub>-fosín, inyección de azufre intramuscular, con el objetivo similar de producir mejoría por fiebre (piretoterapia).

En 1922 *J. Klaesi*, profesor de psiquiatría de Zurich, descubre su tratamiento para la esquizofrenia mediante el uso del sueño prolongado, el cual se utilizó posteriormente, sobre todo, en el tratamiento de la depresión.

Posteriormente, en 1930, *Hoch* basándose en los éxitos de la terapéutica con atropina en pacientes con encefalitis crónica, utiliza ésta en el tratamiento de la esquizofrenia catatónica, sin

resultados favorables, lo cual va a favor del criterio de que dicha entidad no es una manifestación extrapiramidal.

Más tarde, en 1932, *Lindemann* observó que al utilizar amytal sódico por vía endovenosa se producía una disminución de la resistencia del paciente a comunicar sus ideas, y descubrió así lo que *Hosley* llamó "narcoanálisis".

#### *Era de los choques*

Desde 1900 a 1957 se prolongó la vida de *Manfred Sakel*, psiquiatra vienés, que combatiendo la adicción a la morfina utilizó la insulina, la cual ya había sido introducida por *Steck* en el tratamiento de la ansiedad y para aumentar de peso a los pacientes. *Sakel* observó que los estados hipoglucémicos más profundos, producidos sin intención directa sobre sus pacientes psiquiátricos, mejoraban los síntomas de las propias psicosis, esto sirvió de base al tratamiento de la esquizofrenia; de esta forma surgió el actualmente conocido "choque insulínico". El primer informe de este trabajo fue presentado por *Sakel*, en 1933, en la Clínica Universitaria de Viena.

El paso siguiente en el tratamiento de choques lo da el psiquiatra húngaro *L. J. Vori Meduna* (1896-1964), el cual luego de sus observaciones anatomopatológicas y clínicas sobre la epilepsia llegó a la "errónea" consideración de que la epilepsia y la esquizofrenia eran enfermedades antagónicas y que los síntomas de esta última debían desaparecer, al menos transitoriamente, después de convulsiones provocadas en forma artificial; es así como, en 1935, introduce el metrazol (preparación de alcanfor de poca toxicidad) como agente convulsivo; este autor desconocía que ya esta terapéutica con alcanfor había sido utilizada, en 1785, por el médico inglés *W. Oliver* en el tratamiento de un paciente maniático. La molesta sensación de muerte inminente que producía el método de *Von Meduna* llevó a *Cerletti* y *Bini* (psiquiatras italianos) a estudiar más profunda

mente el problema y creyendo que las sustancias usadas para producir las convulsiones podían producir un endurecimiento en la parte del cerebro, conocido como asta de Ammon, decidieron usar otro método convulsivo; en una ocasión observaron como en los mataderos de cerdos de Roma se les aplicaba corriente eléctrica a los mismos y esto les producía un estado comatoso que facilitaba su posterior sacrificio, pero que si no se sacrificaban los cerdos luego de un corto período de tiempo se recuperaban y continuaban su actividad. *Cerletti* y *Bini*, tras múltiples experimentos, usaron por primera vez el electrochoque en un paciente esquizofrénico, el 15 de abril de 1938. Luego de 15 aplicaciones el paciente mejoró y desde entonces quedó establecido el electrochoque como un nuevo tratamiento biológico en psiquiatría, el cual ha recibido múltiples variantes hasta nuestros días, como son el uso de la anestesia y de relajantes musculares y la aplicación de electrochoque unilateral. Es bueno destacar que estos autores creían que lo que mejoraba al paciente no era el paso de la corriente a través del cerebro, sino que ésta servía sólo como inductora de las convulsiones artificiales, que eran las verdaderamente eficaces desde el punto de vista terapéutico. Posteriormente, en 1940, *Cerletti* ideó que lo que producía la mejoría en los pacientes era una sustancia liberada en el cerebro, a la que denominó "acroagonina" y trató de recogerla en un liofilizado de cerebro de cerdo, pero esto no tuvo éxito.

#### *Psicocirugía*

Desde 1890 el psiquiatra suizo *Burckhardt* había extirpado parte del lóbulo frontal a un enfermo mental; pero es en 1936 que *Egas Moniz* (1874-1955) utiliza el tratamiento quirúrgico sobre los lóbulos frontales como nueva terapéutica para los pacientes psiquiátricos.

Las relaciones entre el lóbulo frontal, el tálamo, el hipotálamo y el sistema límbico, con las emociones, están actualmente definidas; con este método se trata de suprimir la tonalidad

afectiva que gravita sobre las preocupaciones morbosas del enfermo, pero parece ser que el precio de perder la autoestima y la relación con los demás es demasiado alto, por lo que este método está actualmente bastante en desuso; sólo se utiliza en algunos pacientes, y no hemos tenido noticias que en nuestro medio se utilice actualmente.

#### *Era psicofarmacológica*

En la era antigua podríamos recordar a *Susruta* que ya empleaba la reserpina con fines tranquilizantes, en la India, en tiempos anteriores a *Hipócrates*.

En la propia Grecia, *Melacupo* también recurría a otro principio psicotropo, al eleboro, cuya utilización acertada en el caso de locura de las hijas del rey *Argos* le permitió ingresar en la leyenda. Así vemos que los antecedentes de la psicofarmacología pueden remontarse a los albores de la civilización. Pero insistimos en que la etapa rigurosamente científica de la psicofarmacología se inaugura con el éxito clínico obtenido por el profesor *J. Delay*, y bajo la coordinación del profesor *Deniken* en el tratamiento de pacientes psicóticos con cloropromazina. Sin embargo, podemos considerar a los bromuros también como antecesores de la psicofarmacología, sin olvidar algunos pasos dados en ésta por autores como *Fiamberti* quien, en 1937, utilizó acetilcolina endovenosa para producir la mejoría de síntomas psiquiátricos por la llamada "tormenta vascular". Este medicamento producía un paro cardíaco de 30 a 60 segundos, con el objetivo de acabar de destruir las "neuronas enfermas" que no resistirían la prueba y que a su juicio eran las causantes de los trastornos mentales. No tenemos noticias de resultados positivos con este tratamiento y sus bases, aunque recientemente el doctor *López Ibor* ha utilizado el cloruro de acetilcolina en el tratamiento de las neurosis de ansiedad con resultados positivos.

Tampoco debemos olvidar la "terapéutica histaminica" utilizada por *Marshal* y *Tarwater* bajo el supuesto de que las psicosis eran respuestas alérgicas.

La utilización de un derivado de la mefenesina, meprobamato en 1946, es otra nueva medida en los tratamientos biológicos en psiquiatría, como lo es también el uso de dinitrilosuccínico (deprelín) usado por *J. Delay* en 1948; anteriormente, en 1947, *Hyden* y *Hartelius* habían utilizado el dinitrilo malónico para la estimulación de la formación de nucleoproteínas en las neuronas, pero éste liberaba cianinos que son muy tóxicos y obligaba el uso simultáneo de tiosulfatos; estas inyecciones se utilizaban para estimular a los pacientes deprimidos y asténicos, es de señalar su efecto antidepresivo acompañado de su efecto sugestivo por vía endovenosa. *Delay* usa el dinitrilosuccínico sin efecto tóxico y con acción favorable antidepresiva.

No dejaremos de señalar que *Cade* (australiano), en 1949, usó el carbonato de litio, el cual tiene una gran repercusión actualmente sobre la prevención y tratamiento de la manía.

El año 1952 marca la utilización de la cloropromacina (RP-4560, Ron Polina casa fabricante); por primera vez, se utilizan en psiquiatría drogas que tienen efectos antipsicóticos (antialucinatorios y antidelirantes) y efecto antiexcitatorio, que disminuyen la respuesta a los estímulos sin gran toma de conciencia; en julio de dicho año, 1952, *Hamon* y *col.* usan la cloropromacina en la excitación maniaca confirmando su efecto en ésta.

Productiva década la del 50, que verá en 1954 la descripción de *Klein* sobre las propiedades de la reserpina en el tratamiento de la esquizofrenia. Se debe recordar que esta descripción había sido precedida por trabajos de médicos indios sobre esta sustancia y su aplicación en psiquiatría.

Es de destacar la utilización por *Hoffer* del ácido nicotínico en el tratamiento de la esquizofrenia.

Es *Klein* quien, también en 1955, observa que al darle iproniacida (un derivado de la hidracida del ácido nicotínico) a los tuberculosos les produce un estado eufórico, aunque sin mejoría clínica de la tuberculosis; este hecho lo lleva a utilizar la iproniacida en psiquiatría, la que resultó ser un magnífico antidepresivo, el primero de ellos, aunque muy tóxico; ello trae por consecuencia que se utilicen otros IMAO menos tóxicos y con efectos antidepresivos semejantes.

Más tarde, en 1956, se utiliza el antabusee (disulfirán) en el tratamiento del alcoholismo que ya había sido preconizado por *Hald* en 1948.

No menos frecuente es el descubrimiento de los efectos ARN sobre la memoria y su utilización por vía endovenosa con hialuronidaza intratecal; con este tratamiento se obtuvieron buenos resultados en la arteriosclerosis, dementes preseniles y menos en dementes seniles.

Es *Khun* quien, en 1957, buscando un nuevo neuroléptico fenotiacínico, descubre la imipramina, nuevo antidepresivo tricíclico, que por su similitud con las fenotiacinas debía tener efectos parecidos a éstas, sin embargo, se descubre que su efecto antidepresivo es diametralmente opuesto al sedante que produce las fenotiacinas.

El haloperidol es descubierto por *Jans-sen*, en 1958; este autor al hacer modificaciones estructurales a la molécula de morfina produjo esta droga de gran utilidad en los cuadros de manía.

Otros de los derivados de las butiro- fenonas se descubren tales como:<sup>4,8</sup>

Fluasinone (haloanisona)	R-2028	1960
Trifluorperidol (triperidol)	R-2498	1961
Pipamperone (floropipamida)	R-3345	1961
Dihidrobenzperidol (droperidol)	R-4749	1963
Bemperidol	R-4584	1965
Azaporone	R-1929	1968
Spiperone	R-5147	1969

Durante la década de 1960 a 1970 se produce el descubrimiento y utilización de los derivados benzodiazepínicos; el primero fue el clordiazepóxido, en 1960; le siguieron el diazepam, nitrazepam, oxazepam, etc.

Así como también las drogas de depósito como el prolixin, enantato o decanoato, unión éster del prolixin con un ácido graso de cadena larga (7 a 10 carbonos), cuyo efecto dura de 2 a 3 semanas. Esta droga fue descubierta y utilizada, desde 1963, por *Kinross-Wright*, conjuntamente con otros psicofármacos de depósito como el pimozide y el fluspirilene de reciente aplicación.<sup>11</sup>

Desde 1970 se producen pocos fármacos nuevos, pero sí combinaciones farmacológicas de mejor efecto terapéutico, al sinergizar su actividad; por ejemplo, tenemos el deprelín que contiene 20 mg de amitriptilina con 2 mg de perfe-necina.<sup>3</sup>

En los últimos años ha aumentado notablemente la investigación de los aspectos biológicos de la psiquiatría, con resultados esperanzadores, y la posibilidad de utilizar los tratamientos biológicos en psiquiatría con fundamentos más racionales.

#### *Resumen histórico de los tratamientos biológicos en psiquiatría*

Antigüedad. Hasta siglo XIX

Sangría, eméticos, purgantes. (Hydro-terapias, silla giratoria, etc.) Primeras operaciones quirúrgicas sobre los genitales.

Comienzos del siglo XX Aplicación de los progresos bacteriológicos y endocrinológicos en los tratamientos psiquiátricos.

1917-*I/Vagner Jaureg*

Malarioterapia en psiquiatría, tratamiento con PGP.

1922-7. *Klaesi* Uso del sueño prolongado en el tratamiento de los enfermos mentales.

1930-*Hoch*

Utilización de la atropina en la esquizofrenia catatónica.

1932-*Lindemann* Aplica el amytal sódico y descubre el narcoanálisis.

#### *Era de los choques*

1935-*Sa/ce/*

Introduce el tratamiento de los choques insulínicos en psiquiatría.

1935- *VonMeduna*

Utiliza el metrazol como tratamiento convulsivo de las enfermedades mentales.

1937- *Su/za*

Primera Reunión Internacional Sobre el tratamiento moderno de la esquizofrenia.

1938- *Cer/eff/ y Bini*

Introducen el tratamiento electroconvulsivo para combatir las enfermedades mentales.

1936- *fgas Muñiz* Psicocirugía.

1937- *Fiamberti*

Uso de la acetilcolina en la esquizofrenia y otras enfermedades mentales. '1938-*Marshal* Utiliza la terapéutica histamínica, de acuerdo con sus criterios, en pacientes con psicosis alérgicas.

1947-*Liventser* Electrosueño

#### *Era psicofarmacológica*

1940-*Cer/eff/*

Acroagoninas.

1946-

Fue introducido el meprobamato.

1946- 7. *Del ay*

Utiliza el dinitrilosuccínico (deprelín). 1949-*Cade* Comienza el uso del carbonato de litio.

1952-7. *Delay y Deniker*

Utiliza, por primera vez, la cloropromacina en psiquiatría.

1952-*Hamon* Aplica la cloropromacina a un paciente con excitación maníaca.

1954-K7e/17 Describe las propiedades de la reserpina en el tratamiento de la esquizofrenia.  
 1954- Hoffer  
 Comienza el uso del ácido nicotínico en el tratamiento de los pacientes portadores de cuadros esquizofrénicos.  
 1955- Klein  
 Utiliza la iproniácida en el tratamiento de los cuadros depresivos.  
 1956- Cameron  
 Preconiza la utilización del ARN sobre los problemas mnémicos de los cuadros demenciales.  
 1956-Hald  
 Aplicación del antabuse en el tratamiento del

alcoholismo.  
 1957-Khun  
 Descubre la imipramina.  
 1958-Janssen Aplica el haloperidol en el tratamiento de las enfermedades mentales.  
 1960-1970- Descubrimiento y utilización de las benzodiazepinas y otros derivados de los butirofenonas.  
 1963-Kinross-Wright Utilizan las drogas de depósito (pro-lixín, enantato).  
 1970-1974-  
 Pocos fármacos nuevos; sobre todo, combinaciones de fármacos que produzcan efectos sinérgicos y nuevos psicofármacos de depósito.

#### SUMMARY

Calles Bajos, N. *Brief historie recount of biological treatments in psychiatry*. Rev Cub Med 15: 4, 1976.

A historie recount of biological treatments in psychiatry according to their cronological appearance is made, and historie interest data on such discoveries are analyzed. The most recent ones are included and at the end an enumeration of the main ones with their corresponding dates is offered.

#### RESUME

Calles Bajos, N. *Apercu historique des traitements biologiques en psychiatrie*. Rev Cub Med 15: 4, 1976.

On donne un apercu historique des traitements biologiques en psychiatrie selon leur apparition chronologique ainsi que certaines données d'intérêt historique sur ces décou- vertes. Les plus récents sont y considérés et a la fin les principaux sont séparés avec la date correspondante.

#### PE3KME

Kajuiec Eaxoc H. Kpancoe nc?opiraecKoe cooómeHiie O ónojioriiMecKiix jie^eHua B nckXíiaTpKU.Rev Cub Med 15:4,1976.

íaéTCH HCTopjraecKoe E3Jio;ReHne ÓHOJiorirqecKEX Jienenidi b ncmciíaTpiiii b - COBECMOCTH OT EX XpOHOJIOriFieckOT BbflfBJISHEE ,a T3KX6 H6K0T0pHX flaHH- hhx iícioimecKoro sHaHemifl o stex otkphthe. SaiOTCH Haiíoójee <5jie3keme b'kohi E B KOHlie H3JIOraBTCfl OCHOBHXX Haldetañ ■qiiCJIO.

#### BIBLIOGRAFIA

5. Cocito, E. Experiencias clínicas con un neuroléptico butirofenónico, el dehidrobenzope- ridol (R-4749) en psiquiatría. Ed. "Neuropsi- chiatria". Año XXIII, fase II, 1967.
6. Perris, C. A multicenter multidimensional study of some new longacting neuroleptic drugs. Acta Psychiatr Scand (Suppl) 249, Copenhagen, 1974.