

Psicofarmacología: Una aproximación histórica

Carmen Torres Bares y M^a Dolores Escarabajal Arrieta*

Universidad de Jaén

Resumen: La psicofarmacología puede definirse como una disciplina científica centrada en el estudio de los fármacos que modifican el comportamiento y la función mental a través de su acción sobre el sistema neuroendocrino. Se trata de un campo del saber que tiene un marcado carácter multidisciplinario, al agrupar el interés que comparten farmacólogos, bioquímicos, psiquiatras y psicólogos por el análisis de las sustancias que actúan modificando las funciones del sistema nervioso que se manifiestan en la conducta de los individuos. A lo largo de esta revisión teórica se realiza un análisis conceptual de la psicofarmacología y se revisan los principales acontecimientos históricos que han marcado el curso de la disciplina, destacando los descubrimientos más relevantes que se han sucedido en ámbitos como la práctica clínica psiquiátrica, la investigación farmacológica de laboratorio, y los estudios conductuales realizados con animales y seres humanos.

Palabras clave: Psicofarmacología; concepto; historia; psicología; psiquiatría; neurolépticos; antidepresivos; ansiolíticos.

Title: Psychopharmacology: A historical approach.

Abstract: Psychopharmacology can be defined as a scientific discipline that studies drugs able to modify the behaviour and the mental function through its action on the neuroendocrine system. Pharmacology, biochemistry, psychiatry and psychology share their interest for this multidisciplinary field of knowledge, devoted to the analysis of the substances that alter those functions of the nervous system that are shown on the organism's behaviour.

This paper reviews the theoretical concept of psychopharmacology, and the main historical events that occurred in clinical psychiatry, laboratory pharmacological research, and behavioural studies conducted in both animals and human beings.

Key words: Psychopharmacology; concept; history; psychology; psychiatry; neuroleptics; antidepressives; anxiolytics.

“El ideal de la ciencia es ver y hacer las cosas según la verdad.
Pero la especial condición de la inteligencia humana, inmersa
nolens volens en la tradición y parcialmente configurada por ella,
exige que los hombres tengan que contemplar la verdad según la historia”
(P. Laín Entralgo, 1950. Tomado de D. Barcia, 1998)

1. Introducción

Cuando, en 1920, D.I. Match describía a la psicofarmacología como una "tierra virgen, llena de promesas", se refería a un campo de conocimiento que englobaba a todos aquellos estudios farmacológicos y psicológicos dedicados a analizar los efectos psíquicos de los fármacos (Caldwell, 1978). Utilizaba para ello un término novedoso que, no obstante, tenía un origen remoto, habiéndose empleado por primera y probablemente única vez en 1548, cuando Reinhard Lorichius publica su obra titulada "*Psychopharmacum, hoc est Medicina animae*" (Lehmann, 1993; López-Muñoz y Álamo, 1998; Valzelli y Ledesma, 1985).

La perspectiva adoptada por Match al describir los objetivos de la psicofarmacología no era, sin embargo, novedosa, dado que algunos años antes ya se empezaban a usar términos similares para hacer referencia a este nuevo ámbito del saber, interesado por el estudio científico de las sustancias psicoactivas. Cabe citarse, en este sentido, los trabajos realizados por E. Kraepelin a finales del siglo XIX, considerados por el propio autor como pertenecientes al campo de la *farmacopsicología* (Healy, 1993). Años después, y en una línea similar, W. Freeman escribe un artículo en el *Journal of the American Medical Association* dedicado a la *psicoquímica*. Por su parte, Thorner publica en 1935 un trabajo en el que por primera

vez se emplea el término psicofarmacología desde una perspectiva clínica -"The Psycho-pharmacology of Sodium amytal" (Lehmann, 1993; López-Muñoz y Álamo, 1998)-. No obstante, su uso generalizado no se extiende hasta mediados de la década de los años 50 y principios de los 60, cuando una serie de factores confluyen para darle a la psicofarmacología su empuje definitivo como disciplina con entidad propia dentro de la neurociencia. En primer lugar, para Dekiner (1969, citado en Bayés, 1977), el término psicofarmacología nace en 1956 como resultado del encuentro entre las ciencias del comportamiento y la farmacología experimental, cuando Sidman bautizó con este nombre al ámbito de conocimiento científico interesado por el estudio de las interacciones entre las drogas y la conducta (un ámbito que será conocido poco después como farmacología del comportamiento). En segundo lugar, el descubrimiento accidental de la LSD-25, la introducción de la reserpina en la medicina occidental, y la demostración de la utilidad clínica de fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos e IMAOs, fueron también catalizadores del establecimiento de la psicofarmacología como disciplina científica (Lipton, di Mascio y Killam, 1982). De este modo, ya desde sus inicios, la psicofarmacología se constituyó como un campo del saber con un carácter tanto básico como aplicado. Por un lado, para los científicos básicos, las drogas psicotrópicas eran variables cuantificables que podían emplearse como herramientas químicas para el estudio de los problemas específicos del metabolismo cerebral y de la relación existente entre estos aspectos y el comportamiento (Russell, 1987). Y por otro, esta verdadera revolución acontecida en la investigación de laboratorio se vio acompañada

* Dirección para correspondencia [Correspondence address]: M^a Dolores Escarabajal Arrieta. Área de Psicobiología. Universidad de Jaén. Las Lagunillas s/n 23071 Jaén (España). E-mail: descara@ujaen.es

de una mejora significativa en la comprensión y el tratamiento de las enfermedades mentales (Kety, 1982; Lipton, di Mascio y Killam, 1982).

El concepto actual de psicofarmacología no ha variado mucho desde aquellas palabras premonitorias que pronunció D.I. Match en 1920. En términos generales, la psicofarmacología puede definirse como una disciplina científica centrada en el estudio de los fármacos que modifican el comportamiento y la función mental a través de su acción sobre el sistema neuroendocrino. Se trata, así, de un campo del saber que tiene un marcado carácter multidisciplinario, al agrupar el interés que comparten farmacólogos, bioquímicos, psiquiatras y psicólogos por el análisis de las sustancias que actúan modificando las funciones del sistema nervioso que se manifiestan en la conducta de los individuos (Shepherd, Lader y Rodnight, 1972). Numerosos autores definen a la psicofarmacología desde esta perspectiva global que destaca el interés de nuestra disciplina por el estudio de las interacciones entre los fármacos psicotrópicos, el sistema nervioso, y el comportamiento normal y patológico. Sin embargo, es posible encontrar ciertas diferencias de matiz en las conceptualizaciones actuales de la psicofarmacología que reflejan el énfasis que pone cada una de ellas en uno u otro aspecto de la disciplina, destacando su carácter básico o aplicado.

En primer lugar, algunas definiciones del término se centran en la posibilidad que nos brindan los psicofármacos de comprender mejor las funciones del sistema nervioso (Puerto, 1981). En esta línea, por ejemplo, Berger (1978) conceptualiza a la psicofarmacología como aquella disciplina científica que utiliza las drogas para aumentar nuestro conocimiento y nuestra comprensión acerca de cómo funciona la mente. Para Snyder (1996), por su parte, las drogas psicoactivas se emplean en neurociencia para descifrar los fenómenos de procesamiento de información que tienen lugar en el cerebro. Igualmente, Bloom (1995, 1996) destaca como uno de los principales objetivos de la psicofarmacología el empleo de fármacos para dilucidar los mecanismos que operan en el sistema nervioso central y las bases biológicas de procesos mentales complejos. Esta afirmación coincide plenamente con la de Willner (1991; citado en Alguacil, Pérez-García, Morales y Sancho, 1998), quien considera que la psicofarmacología no sólo persigue determinar el efecto de los fármacos sobre las enfermedades centrales, sino también identificar los fenómenos subyacentes a los procesos mentales.

Otras definiciones de psicofarmacología dan más importancia al estudio sistemático del efecto de los fármacos, dejando en un segundo plano las consecuencias que dicho estudio puede tener en la comprensión de los sustratos neurales del comportamiento normal y anormal. Desde esta perspectiva, por ejemplo, Baldessarini (1996) considera que la psicofarmacología se dedica al estudio de la química, disposición, acciones y farmacología clínica de los agentes psicotrópicos. Igualmente, López-Muñoz y Álamo (1998) opinan que esta especialidad se ocupa del estudio de las acciones farmacológicas, tanto terapéuticas como adversas, del meca-

nismo de acción, de las características farmacocinéticas y de las vías y pautas de administración de las sustancias que tienen efectos psicotropos. Estas definiciones parecen enfatizar más la dimensión farmacológica que la comportamental o la neurológica, haciendo que el psicofármaco ocupe un lugar preponderante en el objeto de estudio de nuestra disciplina (Fishbein, 1996).

En otros casos, por el contrario, estas dimensiones aparecen más equilibradas. Así, por ejemplo, Stahl (2002) afirma que la psicofarmacología se orienta al descubrimiento de fármacos y a la comprensión de sus acciones en el sistema nervioso central. En una línea similar, Rosenzweig, Leiman y Breedlove (2001), o Carlson (2002) consideran que se dedica al estudio de los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso y la conducta. Para Pinel (2003), finalmente, esta disciplina focaliza su interés en la manipulación de la actividad neural y la conducta con drogas. Desde este enfoque, en definitiva, la psicofarmacología pone al descubierto las complejas relaciones entre psicofármacos, cerebro y comportamiento.

Por otra parte, es posible encontrar en la literatura especializada diversas definiciones de psicofarmacología que destacan el marcado carácter clínico que para muchos tiene nuestra disciplina (Domino, 1999; Judd, 1998; Pinel, 2003). De hecho, el surgimiento de la psicofarmacología moderna coincide en el tiempo con los primeros trabajos clínicos realizados a mediados de la década de los años 50, en los cuales se demostraba la eficacia de numerosos agentes psicotrópicos en el tratamiento de diferentes alteraciones mentales (Schatzberg y Nemeroff, 1995). Entre estas definiciones puede citar la de Constantine (1996), para quien la neuropsicofarmacología tiene por objeto seleccionar y estudiar los medicamentos destinados a los trastornos o dolencias neurológicas o psiquiátricas. Del mismo modo, de Pablo (1996) considera que esta disciplina se dedica al estudio de las sustancias que presentan una acción en el sistema nervioso, y que son susceptibles de ser usadas en el tratamiento de las enfermedades mentales. Álamo, López-Muñoz, Sanz-Galeote y Cuenca (1998), por su parte, utilizan el término psicofarmacología para referirse a la terapéutica farmacológica de los trastornos mentales. Tal dimensión aplicada de la psicofarmacología es también resaltada por autores de relevancia como Floyd Bloom (1995), para quien la psicofarmacología une las fronteras de la neurociencia básica con el tratamiento de los trastornos psiquiátricos y neurológicos.

En definitiva, la variedad de definiciones que pueden encontrarse en torno al término psicofarmacología no hace más que poner de manifiesto la naturaleza multidisciplinaria de este ámbito del saber, y la riqueza de contenidos que aporta nuestra disciplina al campo más amplio de la neurociencia, en el que se encuentra plenamente integrada.

2. Historia de la Psicofarmacología

La psicofarmacología inicia su andadura como disciplina científica independiente en épocas muy recientes, si bien sus antecedentes y orígenes históricos se pierden en el tiempo. Aunque no existe acuerdo entre los especialistas en la materia sobre qué acontecimiento, descubrimiento o autor marca el comienzo de esta joven ciencia, suelen citarse repetidamente algunos hitos importantes que son considerados como los cimientos básicos sobre los cuales se asienta la psicofarmacología moderna. Así, por ejemplo, en el París de la primera mitad del siglo XIX encontramos a un autor de gran relevancia: Joseph Moureau de Tours, cuyos estudios sobre el hachís representan para algunos los primeros trabajos psicofarmacológicos planificados científicamente (Carlsson, 1990; Healy, 1993; López-Muñoz y Álamo, 1998). Por otro lado, los orígenes de esta disciplina aparecen con frecuencia íntimamente asociados con el surgimiento de la psicología científica a finales del siglo pasado. En concreto, Emil Kraepelin, uno de los estudiantes formados en el laboratorio de W. Wundt, es también citado como fundador de la psicofarmacología, gracias a sus experimentos centrados en los efectos de diferentes sustancias psicoactivas y venenos sobre procesos intelectuales elementales (Bayés, 1977; Hordern, 1970; Lehmann, 1993). En esta misma línea, los primeros estudios científicos de las acciones conductuales de los fármacos son atribuidos en ocasiones a los trabajos realizados por el farmacólogo Match en 1915 (Domino, 1999; Lehmann, 1993). No obstante, para la mayoría de los autores la psicofarmacología se inicia gracias a una serie de observaciones clínicas y descubrimientos farmacológicos que se suceden a lo largo de la década de los años cuarenta y cincuenta de nuestro siglo, entre los cuales suelen destacarse dos. Por un lado, los trabajos sobre la LSD-25 realizados por Hofmann y publicados en 1943 (Domino, 1999; Lehmann, 1993). Y por otro, y sobre todo, el descubrimiento de los efectos antipsicóticos de la clorpromacina por Delay y Deniker en 1952 (Ayd, 1991; Barcia, 1998; López-Muñoz, Álamo, Rubio y Cuenca, 2004; Pichot, 1994). La posibilidad de modificar la psique mediante la administración de agentes químicos (en el primer caso), y de controlar procesos psicopatológicos mediante el uso de fármacos (en el segundo), abrió posibilidades insospechadas para la investigación cerebral y la práctica clínica, muchas de las cuales ejercen aún su influencia en la psicofarmacología actual.

2.1. Precedentes

El ser humano ha utilizado sustancias químicamente activas durante siglos para disminuir el dolor, atenuar la enfermedad, corregir el comportamiento y modificar la psique. Desde épocas muy remotas, las plantas y sus efectos psicoactivos han sido empleados con distintas finalidades: éxtasis religioso, participación en aquelarres, dominio de la mente, búsqueda de placer, o alivio de una gran variedad de con-

diciones patológicas, incluyendo las enfermedades mentales (Conesa y Brugger, 1998). Esta variedad de usos ha hecho difícil distinguir en los primeros tiempos entre una terapéutica empírica basada en la racionalidad y ciertas prácticas con un evidente contenido mágico-religioso.

Se cree que el empleo de sustancias con propiedades psicoactivas se inicia con los paleohominidos, que las consumieron en el marco de rituales religiosos que buscaban la purificación. No obstante, los primeros datos incuestionables sobre consumo de fármacos psicotrópicos se localizan en Asia Menor. En Mesopotamia, por ejemplo, la primera droga que llega al registro escrito es el opio. Los egipcios, 3.000 años antes de Cristo, ya tenían una colección de 26 volúmenes sobre medicina y drogas, entre las que se incluían el opio, el cáñamo, las solanáceas y algunas bebidas alcohólicas. Dos mil doscientos cincuenta años antes de Cristo aparece también uno de los primeros herbarios, en el seno de la cultura sumeria (que también consumió bebidas alcohólicas, como cerveza y vino). En los libros sagrados de Irán, los Vedas de la India y el Antiguo Testamento se citan, asimismo, multitud de drogas y sus diferentes indicaciones. Las sociedades prehistóricas de Irán, China, Japón, Corea y la América precolombina utilizaron igualmente las drogas y los fármacos procedentes de las hierbas para tratar las enfermedades y lograr estados de comunión con la divinidad (Escotado, 1999).

El empleo de sustancias naturales con fines variados constituye un fiel reflejo de las ideas y creencias de cada época relativas a la salud, la enfermedad, la naturaleza de la existencia humana, las causas de las diversas patologías corporales y mentales, etc. A pesar de las grandes diferencias que pueden apreciarse en estos aspectos entre culturas como la griega, la islámica o la cristiana, hasta comienzos del siglo XIX la historia es relativamente constante en lo referente a la parquedad y falta de interés sobre la enfermedad mental, la monotonía en los recursos terapéuticos disponibles, y el rechazo social, más o menos manifiesto, con respecto a la locura¹. Nuestros ancestros, por ejemplo, creían que la enfermedad tenía causas sobrenaturales, y por ello elegían las medicinas en función de sus supuestas propiedades mágicas (Álvarez, 1998). Estos remedios populares se asociaban a menudo con ideas de fertilidad, nacimiento y revitalización. Del mismo modo, en muchas culturas se consideraba que las posesiones demoníacas eran las responsables de las alteraciones mentales y la locura, y por tanto los remedios medicinales iban dirigidos a expulsar del cuerpo estas fuerzas negativas² (Martínez, 1998; Sneader, 1990). Estas prácticas reve-

¹ Este rechazo queda patente en sociedades como las de los yoruba, en África, que encierra a los enfermos; en las islas Fiji y Nuevas Hébridas, donde se les entierra vivos; o en el Congo, donde se les ejecuta (Martínez, 1998).

² Sneader (1990) nos cuenta la historia procedente de la mitología griega de cómo Melampus curó a las hijas del rey de Argos de la locura alimentándolas con leche de cabras que habían ingerido elébo-

lan que, en ciertos aspectos, la historia de la psicofarmacología tiene mucho que ver con la historia de la locura y el modo en que ésta se ha intentado resolver desde planteamientos culturales distintos (Barcia, 1998).

Los primeros en expresar de forma sistemática sus ideas sobre el origen de las plantas y sus conceptualizaciones filosóficas sobre la salud y la enfermedad fueron los pensadores del período presocrático. En el seno del mismo encontramos ya numerosas teorías y creencias que van a tener una influencia decisiva en los remedios medicinales empleados en la época (González de Pablo, 1998). Empédocles, por ejemplo, al identificar los cuatro elementos básicos de la naturaleza como aire, agua, tierra y fuego, propuso que un desequilibrio en los mismos era el causante de la enfermedad, y que algunas sustancias purgantes y eméticas, como el *elébora* y el *veratrum blanco*, eliminaban del organismo los humores alterados³. Esta conceptualización humoral de la enfermedad será adoptada y ampliada por Hipócrates, quedando plasmada en algunos de los tratados que componen el *Corpus Hippocraticum* (Moreno, 1998a). Basándose en la observación sistemática y prolongada de la patología, y empleando el empirismo en la nosología, esta obra es considerada como el primer acercamiento racional al concepto y significado de salud y enfermedad. En concreto, la causa de la enfermedad mental en la medicina hipocrática va a estar permanentemente asociada con un desequilibrio humoral que recuerda en gran medida al propuesto por Empédocles, si bien en este caso dicho desequilibrio está determinado por las condiciones geoclimáticas propias de cada estación del año. Así, el invierno era húmedo y frío y producía un exceso de pituita; la primavera, caliente y húmeda, se relacionaba con un predominio de la sangre; en el verano, caliente y seco, un exceso de bilis amarilla podía conducir a la locura; y durante el otoño, frío y seco, cobraba un especial protagonismo la *melanina*. Aunque tal visión somática de la enfermedad mental marcó en gran medida las aproximaciones terapéuticas de la época (centradas en la eliminación del humor causante de la patología), los fármacos utilizados siguieron siendo los aplicados en las prácticas populares y creenciales (Moreno, 1998a).

ro, un purgante con poderes catárticos muy utilizado en la Grecia antigua.

³ La medicina tradicional china también descansa sobre la teoría de los elementos (tierra, fuego, madera, metal y agua), y considera que la salud depende del mantenimiento de la armonía interna del individuo, y de éste con su entorno y con el orden moral. Los tratamientos se basaban, junto con la acupuntura y la moxibustión, en el empleo de distintas sustancias medicamentosas de origen vegetal, mineral y animal, las cuales componen la rica farmacopea clásica china. Por su parte, en la medicina india el cuerpo humano está compuesto de tierra, espacio, fuego, agua y viento, tomando estos tres últimos elementos la forma de bilis, flema y aliento, respectivamente. La enfermedad se asocia con el desequilibrio entre estos tres componentes vitales, y su tratamiento consiste en el vómito, la purgación y el uso de lavativas, instilaciones nasales y sangrías (Porras, 1998).

Paralelamente, los griegos conocieron el opio, ciertas bebidas alcohólicas, el cáñamo, el beleño, la mandrágora y el ergot, entre otros, y emplearon estas sustancias no sólo con los fines terapéuticos comentados, sino también con propósitos recreativos y enteogénicos. No en vano el término fármaco proviene del griego *phármakon*, que hacía referencia simultáneamente a cura y veneno. Esta ambigüedad ponía de manifiesto el carácter curativo, adictivo o tóxico que podían tener las sustancias utilizadas, dependiendo del uso que el individuo hiciera de las mismas (Escotado, 1999)⁴.

Ya en la época romana encontramos a Galeno (129-199), conocido como el padre de la farmacología, y que se convierte en el heredero del pensamiento hipocrático. La obra de este autor es considerada como el colofón del intento filosófico grecorromano de integrar la explicación del ser humano dentro de una organización social idealizada (Moreno, 1998b).

Galeno localizó el alma racional en el encéfalo, donde llegaba el *pneuma* tras su sustanciación en el corazón. En concreto, argumentó que al cerebro le llega la sangre arterial, portadora de los espíritus vitales, que son allí transformados en animales o psíquicos, y distribuidos por los ventrículos cerebrales. Desde allí empapan las estructuras del encéfalo y se derraman hacia la médula y los nervios, llevando al cuerpo entero la sensibilidad y el movimiento. Aunque Galeno consideró que el alma era espiritual, defendió también que los instrumentos orgánicos del conocimiento y la volición podían impedir el recto curso de las funciones psíquicas, originando alteraciones de conducta (Paniagua, 1998). En concreto, y ateniéndose al decir hipocrático, propuso que un humor en exceso podía originar una sintomatología cuyas características dependerían del humor afectado y de su localización. Tales aspectos de la enfermedad serían cruciales para elegir el tratamiento adecuado, su lugar de administración y la dosis necesaria para lograr la normalización del humor en cuestión. Para ello podían emplearse remedios naturales, vegetales, animales, minerales y dietéticos (entre los cuales destacaba el opio), unos remedios cuya aplicación iba a estar determinada por el principio alopatóico (Moreno, 1998b).

La obra de Galeno ejerció una influencia decisiva en los siglos posteriores, dado que las teorías humoral, del *pneuma* psíquico y de los espíritus animales han sido el hilo conductor de las posteriores conceptualizaciones referentes a la enfermedad, condicionando en gran medida los tratamientos disponibles -que consistieron básicamente en sangrías, cataplasmas, purgantes y eméticos (Burn, 1965)-. Así, durante la Edad Media la medicina escolástica mantiene y amplía el pensamiento médico galénico, enriqueciéndolo además con las enseñanzas procedentes de la medicina islámica (González de Pablo, 1998). La base de los tratamientos de la época medieval va a consistir en seleccionar los medicamentos que

⁴ El opio puede ser considerado el ejemplo perfecto de *phármakon*, equidistante por igual de la panacea y el simple veneno, dado que se utilizaba para el alivio de toda clase de dolores, la inducción de sueño, y con fines eutanásicos (Escotado, 1999).

tengan cierto desequilibrio en su composición, para que su cualidad dominante neutralice aquella alteración humoral causante de la patología. Con este fin se emplean formas medicamentosas muy variadas, desde las píldoras a los jarabes, pasando por las cataplasmas y las sangrías. También se añaden sustancias que actúan no como consecuencia de su composición, sino por una "fuerza ínsita" en su peculiar naturaleza que no puede ser conocida mediante razonamiento. Así, por ejemplo, el ruibarbo era eficaz para extraer el humor colérico, la hierba picra para la flema, o la mandrágora para la bilis negra y el humor melancólico (Paniagua, 1998). De este modo la tradición griega, que no aceptaba lo sobrenatural como causa de enfermedad, tuvo que dejar espacio a otra tradición fuertemente implantada en el sentimiento religioso que tendía a asociar la locura con la brujería y lo diabólico, y que empleó numerosas sustancias psicotrópicas en el tratamiento de los afectados (Barona, 1998b). Este mismo sentimiento religioso, liderado por el cristianismo, consideró gran parte de estos rituales como satánicos, persiguiendo así a sus practicantes, considerando a todas las drogas elaboradas y utilizadas por brujas y preparadores de filtros como impuras (excepto el vino), e iniciando un largo período de prohibicionismo que persiguió activamente a los interesados en cualquier sustancia capaz de alterar la conciencia (Escotado, 1999).

Durante el Renacimiento pueden encontrarse también numerosas referencias al empleo de sustancias con diferentes fines, incluido el tratamiento de las enfermedades mentales. Paracelso (1493-1541) fue sin duda una de las figuras más relevantes de la época, dedicando sus trabajos de alquimia al estudio de toda clase de hierbas, minerales y metales, en un intento de identificar los principios activos responsables de sus efectos curativos. Este autor atribuyó las enfermedades mentales a alteraciones del *arbeits*, una especie de alquimista u organizador de los procesos químicos corporales (Montiel, 1998), y en la búsqueda de posibles tratamientos descubriría, por ejemplo, las propiedades terapéuticas del hierro, muy empleado en casos de anemia e histeria. Asimismo, a él debemos el aislamiento de las sustancias resultantes de la interacción entre el alcohol y el vitriolo, la demostración de sus efectos narcóticos en los seres humanos, y su empleo en epilepsia y otros trastornos nerviosos que requerían sedación (Valenzuela y Moreno, 1998). A juicio de este autor, de todos los remedios medicinales sin duda el más prodigioso era el opio, desarrollando con él un láudano que le granjeó notables éxitos terapéuticos (Escotado, 1999).

La llegada de la imprenta potenció la difusión de tratados de herbarios, en los que se incluyeron las plantas que se iban conociendo gracias a los descubrimientos geográficos de españoles y portugueses. De igual modo, la llegada al Nuevo Mundo propició la introducción en Europa de numerosas sustancias con propiedades psicoactivas, como el café, el tabaco, el cacao o el mate (Matthee, 1996).

A partir del siglo XVII la doctrina galénica va a dejar paso a una medicina empirista liderada por Thomas Sydenham (1624-1689), que perseguía desarrollar un método curativo

estable para cada enfermedad a partir de la observación clínica cuidadosa y el razonamiento inductivo lógico. Esta nueva orientación no alcanzó su pleno auge hasta bien entrado el siglo XVIII, coincidiendo con un cambio de mentalidad en el que comenzaba a defenderse que la ebriedad que procuraban fármacos distintos del alcohol no era algo ilegítimo, sino más bien aconsejable (Escotado, 1999). De este modo, aunque aún se emplean de forma generalizada vomitivos, purgantes, sangrías, debilitantes y refrigerantes para el tratamiento de las enfermedades mentales, se retoman viejos remedios cuyos principios activos cobrarán un verdadero protagonismo en el desarrollo posterior de la psicofarmacología. Tal es el caso del opio, que es utilizado en preparaciones cada vez más activas por médicos, boticarios y químicos farmacéuticos, convencidos de sus efectos beneficiosos en diferentes enfermedades nerviosas y trastornos mentales⁵ (véase, p. ej., (Maehle, 1996) para revisión). Uno de los autores más interesados en analizar las propiedades curativas de esta sustancia fue John Brown (1735-1788), quien consideró que la enfermedad estaba relacionada con la influencia de factores externos que afectaban a la excitabilidad de los tejidos corporales (Montiel, 1998). Así, una estimulación excesiva predisponía al paciente hacia lo que Brown denominó "enfermedades esténicas", evitables mediante la administración de purgantes, eméticos o restricciones dietéticas. Por el contrario, para pacientes con tendencia a padecer enfermedades "asténicas", lo indicado era emplear agentes como alcohol, opio o alcanfor (Sneider, 1990). No obstante, se tardará todavía un siglo en aclarar el fundamento científico de la acción terapéutica de muchas de estas sustancias, que se inicia en el siglo XIX con el aislamiento de sus principios químicos activos.

2.2. Surgimiento de la Psicofarmacología moderna

2.2.1. Antecedentes

A lo largo del siglo XIX y durante el primer tercio del XX se suceden una serie de acontecimientos de distinta índole que van a constituir los cimientos básicos sobre los cuales se edificará años después la moderna psicofarmacología.

En primer lugar, en esta época comienza a sentirse un interés creciente por conocer las verdaderas bases de los efectos curativos hierbas y plantas, lo que marca el comienzo de una nueva era en la investigación centrada en esclarecer la utilidad real de los remedios terapéuticos clásicos. Este cambio de mentalidad coincide en el tiempo con la creación de los primeros laboratorios dedicados a sintetizar sustancias de uso medicinal y recreativo. Cabe destacar en este contexto el aislamiento de la morfina por Sertürner en 1806, el descu-

⁵ El empleo de esta sustancia estuvo restringido en un principio a las clases acomodadas, dado que el jugo de la adormidera era frecuentemente mezclado con materas preciosas como azafrán, polvos de oro y platino, ámbar, jade y numerosas piedras preciosas (Escotado, 1999).

brimiento de la bromina por Balard en 1826, el desarrollo del hidrato de cloral por Leibig en 1832, la identificación de la cocaína como principio activo de la coca por Neimann en 1860, o la síntesis de ácido barbitúrico por von Baeyer en 1864 (Lehmann, 1993; Maehle, 1996; Sneader, 1990).

El descubrimiento de los principios activos permitió por vez primera dosificar exactamente el producto utilizado, multiplicándose así los márgenes de seguridad para el usuario. Muchos de ellos se comercializaron rápidamente, empleándose de forma generalizada en el tratamiento de numerosos cuadros patológicos (como el alivio del dolor, la inducción de sueño o la ansiólisis, entre otros). Inevitablemente, el consumo a menudo poco controlado de sustancias como la morfina, heroína, cocaína, cloroformo, éter, hidrato de cloral o barbital dio lugar a la aparición de los primeros casos de tolerancia, adicción y muerte por sobredosis (Escotado, 1999).

Por otro lado, el siglo XIX también va a ser testigo de los primeros estudios experimentales dedicados a analizar de forma sistemática los efectos de las sustancias psicoactivas. De este modo, numerosos trabajos científicos realizados en esta época constituyen para muchos autores el inicio de la psicofarmacología moderna. Son conocidos, por ejemplo, los artículos que sobre la cocaína publicó Sigmund Freud a finales del siglo XIX, en los que destacaba sus múltiples utilidades como estimulante, antiasmático, afrodisíaco y anestésico, aconsejando su utilización en el tratamiento del alcoholismo y la adicción opiácea (Baldessarini, 1996)⁶.

Son asimismo destacables las investigaciones sobre el hachís realizadas por Moreau de Tours, que fueron publicadas en 1845 en un monográfico titulado "*Du hachisch et de l'aliénation mentale*". El citado autor exploró la utilización de este alucinógeno en Egipto y en el Cercano Oriente, concluyendo que sus efectos se parecían a ciertos trastornos mentales, y sugirió que esta sustancia podía ser empleada para desarrollar modelos experimentales de psicosis⁷ (Caldwell, 1978; Conesa y Brugger, 1998; Schultes y Hofmann, 1993). Estos trabajos propiciaron un intenso debate acerca de si algunos de los efectos relacionados con el consumo de hachís, alcohol y opiáceos podían ser de utilidad en el estudio de la psique. Algunos autores, como William James, estaban convencidos de que los estados de éxtasis experimentados tras ingerir diferentes compuestos podían revelar información útil

sobre la constitución de la naturaleza humana. Otros, como H. Mandsley, pensaban que la obtención de estados de éxtasis mediados farmacológicamente permitía revelar los constituyentes naturales de los mismos, y demostraba la ausencia de causas sobrenaturales que pudieran explicarlos (Healy, 1993). Un autor esencial en este contexto va a ser Emil Kraepelin, un estudiante formado en el laboratorio de Wilhelm Wundt que se interesará por estudiar de forma sistemática la acción de diversas sustancias psicoactivas sobre procesos intelectuales básicos (Baldessarini, 1996). Para ello creó el que es considerado el primer laboratorio de psicofarmacología, donde llevó a cabo estudios experimentales utilizando sustancias como café, alcohol, té, bromina y trional. Sus hallazgos fueron publicados en 1892 en un trabajo en el que el propio autor bautiza a esta nueva línea de investigación con el nombre de *farmacopsicología*, y destaca la utilidad que puede tener para la psicología el estudio de las medicinas psíquicas (Carlsson, 1990; Hordern, 1970; López-Muñoz y Álamo, 1998). El énfasis puesto por Kraepelin en el estudio de las operaciones de la *psique* no va a tener, sin embargo, una clara continuidad en años posteriores, debido a la dominancia del paradigma conductista y el rechazo a la introspección que marcaron el destino de la psicología durante décadas (Healy, 1993).

Por otro lado, los trabajos realizados con animales también cobran una especial relevancia en esta época, de la mano del farmacólogo Match. Este autor y sus colaboradores emplearon diferentes pruebas experimentales para explorar los efectos conductuales de numerosas sustancias psicoactivas. Entre tales pruebas pueden destacarse la observación de la conducta del sujeto en un laberinto, o el estudio de diversas modalidades de respuesta condicionada asociadas con recompensa (Healy, 1993). Sus trabajos fueron denominados por el propio autor con el término de psicofarmacología, refiriéndose así a un ámbito de investigación, la farmacología de la conducta, que ocupa un lugar central en la psicofarmacología actual.

Finalmente, es preciso destacar los avances que en esta época se suceden en el campo de la psiquiatría, que se asienta de forma definitiva como especialidad médica con entidad propia. Tras el fracaso del tratamiento moral tan en boga en el siglo XVIII, en el siglo XIX se asiste a un cambio de mentalidad en virtud del cual el estudio de las psicopatologías es abordado ahora desde una perspectiva positivista y humanista, que asimila la fisiología de la mente a las funciones del cerebro (Martínez-Pérez, 1998; Rubio y López-Trabada, 1998). De este modo, dado que la enfermedad mental debía tener necesariamente un correlato en alguna alteración cerebral, se hace posible la implantación de terapias que van dirigidas a la manipulación directa de dicha alteración, a pesar de que a menudo ésta no era conocida de forma precisa. Las alternativas terapéuticas disponibles no eran, sin embargo, muy innovadoras, y así, en la práctica asilar se siguieron aplicando procedimientos tradicionales como la inmovilización, la silla giratoria, la inducción de náuseas y vómitos como terapia antiagitación, e incluso las duchas frías y el castigo físico (Ba-

⁶ En uno de estos artículos, publicado en 1885 con el título "*Contribución al conocimiento de los efectos de la cocaína*", el autor incluyó lo que algunos consideran el primer estudio de psicofarmacología en sentido moderno, donde se examinan los efectos objetivos de la cocaína empleando aparatos como el dinamómetro y el neuroamébitro, para cuantificar así la influencia de esta droga sobre la energía muscular y el tiempo de reacción (Escotado, 1999).

⁷ "Me persuadí de que a través de la droga un individuo debería poder iniciarse en el misterio de la alienación, llegar al núcleo escondido de estas alteraciones tan numerosas, tan variadas, tan extrañas, que se denominan con el nombre colectivo de locura" (tomado de (Delbarre y Delbarre, 1991)).

rona, 1998a; Rollin, 1990). En este marco de referencia surgieron nuevas terapias de corte más biológico y somático que sin duda abrirían el camino a la futura farmacoterapia, facilitando su rápida instauración a partir de la segunda mitad del siglo XX (Horder, 1970). En efecto, durante la mayor parte del siglo anterior había tenido lugar una progresiva implantación de métodos terapéuticos de carácter sedante, enfocados a calmar a enfermos agitados o agresivos. La bromina, por ejemplo, fue descubierta en el agua de mar por Balard en 1826, empleándose años después en el tratamiento de la epilepsia, el insomnio, la excitación nerviosa y la irritabilidad. De igual modo se había extendido en algunos países europeos la prescripción de opiáceos, que se ingerían en forma de tabletas o como láudano. Por su parte, la introducción de metales pesados tuvo cierta importancia en la terapéutica psiquiátrica, destacando el uso del litio como estabilizador del humor, o del estaño como sedante eficaz para ciertas enfermedades mentales. La investigación farmacológica también condujo al descubrimiento de los alcaloides de la *ranolfia serpentina*, utilizados por pueblos primitivos y culturas asiáticas por su capacidad de producir sedación sin disminuir el nivel de consciencia (Barona, 1998a).

Una forma extrema de este tipo de tratamiento fue conocida como la cura de sueño o narcosis continua, que buscaba mantener durante días al enfermo en estado de sueño permanente mediante una narcosis inducida con la oportuna medicación -por ejemplo, con barbitúricos- (Caldwell, 1978).

Al margen de la narcosis, las conocidas como terapias de choque ocuparon igualmente un lugar preponderante en los tratamientos de la época. Cabe destacar, en este sentido, el empleo del alcanfor, una sustancia inicialmente estudiada por Brown por sus efectos estimulantes y convulsivos. En 1933 L. von Meduna reintrodujo este tratamiento al considerar que existía un antagonismo entre la epilepsia y la esquizofrenia, mejorándolo sustancialmente al sustituir el alcanfor por cadiazol (Rollin, 1990). Por su parte, y siguiendo un razonamiento similar, M. Sakel introduce el tratamiento de choque insulínico, tras descubrir de forma casual que una dosis excesiva de insulina ingerida por un enfermo mental diabético le había provocado un estado de coma con convulsiones que había mejorado las condiciones de su estado psicótico (Barona, 1998a; Shepherd, 1990). Ambos tratamientos de choque quedarían apartados de la práctica psiquiátrica tras la introducción de la terapia electroconvulsiva, desarrollada por Cerletti y Bini en 1938, y que rápidamente se convertiría en el tratamiento de elección en la esquizofrenia. El auge de este tratamiento (y de otros, como la lobotomía prefrontal) sólo empezó a declinar tras el descubrimiento de los primeros agentes antipsicóticos (Barcia, 1998), si bien el primero continuó empleándose años después en casos de psicosis maniaco-depresiva (Rollin, 1990).

A pesar de que los tratamientos que acaban de mencionarse brevemente mostraron efectos poco consistentes en el alivio de las distintas psicopatologías, sin duda contribuyeron al crecimiento de un cierto optimismo terapéutico convencido de que la cura de dichas enfermedades estaba cerca (Bar-

cia, 1998; Rollin, 1990). Este cambio de mentalidad iba a tener dos consecuencias fundamentales. Por un lado, propició una profunda metamorfosis en el funcionamiento de los hospitales, contribuyendo a un tratamiento más humanitario de los enfermos y a una mejoría clara en su pronóstico. Y por otro, facilitó la acogida positiva que prestaron muchos clínicos a los fármacos que se desarrollaron a partir de la década de los años cincuenta, y que supondrían un claro punto de inflexión en el desarrollo de nuestra disciplina.

2.2.2. Los hallazgos neuroquímicos

El descubrimiento de los neurotransmisores es uno de los grandes logros neurocientíficos del siglo XX. Durante la segunda mitad del siglo XIX, dos eran las teorías predominantes en relación con la estructura y función del sistema nervioso. La teoría reticular asumía que las neuronas estaban interconectadas formando puentes protoplasmáticos, y no podían actuar por tanto de manera independiente. Por el contrario, la teoría celular consideraba que las células cerebrales estaban separadas entre sí y actuaban como unidades funcionalmente autónomas. A comienzos del siglo XX, esta última propuesta fue finalmente aceptada, gracias a los excelentes trabajos realizados por S. Ramón y Cajal. Sin embargo, la demostración de la teoría celular abría nuevos interrogantes, dado que implicaba algún mecanismo en virtud del cual las células podían comunicarse entre sí. Y de nuevo surgirían dos posicionamientos irreconciliables, que defendían la naturaleza eléctrica o química de dicho mecanismo (Strata, Harvey, 1999). Los primeros trabajos en favor de la hipótesis química aparecen a principios de siglo, y se deben a T. Elliott. Este autor comprobó que la adrenalina imitaba los efectos de la estimulación del sistema nervioso simpático, concluyendo en 1904 que dicha sustancia podía ser el estimulante químico que se liberaba ante la llegada de un impulso nervioso a la periferia.

La hipótesis química de la comunicación neuronal también fue defendida por W. Dixon, quien observó que la estimulación del nervio vago hacía que el corazón acumulara una sustancia que inhibía la tasa cardíaca cuando era administrada en una segunda preparación (Zigmond, 1999).

Convencido de que los nervios se comunicaban entre sí mediante sustancias químicas, e inspirado por un sueño, el científico alemán Otto Loewi diseñó un experimento en 1920 cuyos resultados le valdrían la concesión del premio Nobel en 1936. Loewi había comprobado que era posible mantener vivo a un corazón de rana aislado si se le suministraba el aporte adecuado de oxígeno y glucosa, y se colocaba en una solución cuya concentración de sal fuera comparable a la de la sangre de este animal. Utilizando dicho procedimiento, también pudo comprobar que el corazón palpitaba con una amplitud y una tasa bastante constantes, y que cuando estimulaba el nervio vago se producía una bradicardia similar a la observada en el corazón de un animal intacto. Una vez obtenido este efecto, Loewi extrajo una pequeña cantidad del líquido que bañaba este corazón, y lo aplicó a un se-

gundo corazón que se encontraba en condiciones similares, observando que éste comenzaba a mostrar una bradicardia comparable a la del primero. Estos resultados permitieron llegar a la conclusión de que una sustancia contenida en el nervio vago del primer corazón había sido liberada tras la presentación del estímulo eléctrico, y que dicha sustancia era la responsable de inhibir el latido de ambos corazones. Dicha sustancia fue bautizada por su descubridor con el nombre de *Vagusstoff*, conociéndose años después como acetilcolina (Smock, 1999).

La demostración de la neurotransmisión química llevada a cabo en el laboratorio de Loewi condujo a la búsqueda e identificación de las sustancias transmisoras que podían participar en la comunicación neuronal. Con este propósito, uno de los colaboradores de Loewi, Henry Dale, realizó numerosos estudios en los que demostró que la acetilcolina actuaba como neurotransmisor en las sinapsis de los ganglios autonómicos y en la unión neuromuscular, y recogió evidencias de que una sustancia parecida a la adrenalina (más tarde identificada por von Euler como noradrenalina) también podía ejercer funciones relacionadas con la neurotransmisión (Iversen, 1999; Tansey, 1998). Sus descubrimientos generaron el concepto de la identidad química de cada neurona, que consistía en que los diferentes efectos observados en las células diana debían atribuirse a neuronas químicamente diferentes. No obstante, esta idea no implicaba necesariamente que cada neurona secretara un único neurotransmisor, y aunque Dale fue consciente de ello, algunos autores le atribuyeron esta idea, que conocemos en la actualidad como "principio de Dale" y que puede formularse del siguiente modo: "cada neurona libera el mismo neurotransmisor desde todas sus terminales sinápticas". Si bien algunos datos recientes han puesto en tela de juicio este principio, muchas de las ideas originales de Dale siguen estando plenamente vigentes (Strata y Harvey, 1999).

A pesar de la relevancia de estos primeros trabajos, pasarían varias décadas antes de que se reconociera la importancia real de la comunicación química en el funcionamiento del sistema nervioso central, y ello por dos razones fundamentales. En primer lugar, porque la hipótesis predominante en los círculos científicos de la época mantenía que la comunicación interneuronal en el cerebro era un fenómeno de naturaleza eléctrica. Y en segundo, porque estos primeros trabajos se centraron en el sistema nervioso periférico, donde la neurotransmisión química era algo ampliamente aceptado (Tansey, 1998; Carlsson, 1999).

A comienzos de la década de los años cincuenta, sin embargo, algunos investigadores dirigen sus esfuerzos a la búsqueda de acetilcolina y noradrenalina en áreas cerebrales específicas, utilizando, entre otras técnicas, preparaciones de tejido para determinar sus constituyentes químicos (Tansey, 1998). Utilizando este procedimiento se descubrirían dos aminas: la serotonina y la dopamina. La primera de ellas fue identificada de forma independiente por U. Erspamer en Italia, e I. Page en Estados Unidos, y su importancia para la psicofarmacología quedaría puesta de manifiesto en 1953, cuan-

do el farmacólogo británico John Gadumm descubre su relación con los efectos de la LSD (Carlsson, 1990). La segunda fue hallada por I. Carlsson, Lindqvist, Magnusson y Waldeck, quienes descubrieron unas concentraciones de dopamina en el cerebro de conejos que eran muy superiores a las esperables si ésta actuara como mero precursor de la noradrenalina, como se creía en la época. Poco después se conocería la distribución regional de este neurotransmisor en el cerebro de diferentes especies animales, incluida la humana, y surgirían también las primeras evidencias sobre la implicación de la dopamina en la enfermedad de Parkinson y en el mecanismo de acción de numerosas sustancias, como la reserpina (Roe, 1999).

La comunidad científica no prestó en principio una especial atención a este tipo de trabajos, que pasaron casi desapercibidos. Sin embargo, el campo de la neuroquímica cerebral iba a sufrir poco después una transformación radical, coincidiendo con los primeros estudios dirigidos a esclarecer el mecanismo de acción de fármacos que estaban demostrando sobradamente sus efectos terapéuticos en el ámbito clínico. Esta nueva línea de investigación, que se comenta brevemente en el punto siguiente, despejó las pocas dudas existentes sobre la neurotransmisión química cerebral, y condujo a la identificación de la mayoría de los neurotransmisores que conocemos en la actualidad, transformando para siempre el ámbito de la investigación cerebral (Carlsson, 1999).

2.2.3. Descubrimiento de los primeros psicofármacos

A partir de la década de los años cincuenta, una serie de hallazgos clínicos y experimentales iban a tener una influencia decisiva en el surgimiento y desarrollo de nuestra disciplina. En efecto, el descubrimiento de los efectos terapéuticos de diversos compuestos inició una sólida línea de investigación centrada en la búsqueda de sustancias efectivas en el tratamiento de las enfermedades mentales, transformando por completo el modo de entender la asistencia y el tratamiento psiquiátricos, y posibilitando la elaboración de hipótesis etiopatogénicas sobre las más diversas psicopatologías⁸.

⁸ Vale la pena citar las palabras con las que Edmund Fischer describió el surgimiento de la Psicofarmacología moderna en 1970:

"alrededor del año 1950 fuimos testigos del nacimiento de una nueva ciencia, de una nueva rama de la medicina que nos brindó nuevos métodos para el tratamiento de las enfermedades mentales, nuevas armas en la lucha contra estos males, con efectos hasta entonces desconocidos. Se encontraron medicamentos capaces de cambiar el curso de estas afecciones que ya habíamos creído inexorable, y calmar rápidamente aún la excitación más violenta de los psicóticos, haciendo obsoleto el uso de medidas de fuerza, inevitables en épocas anteriores. Se obtuvieron otros medicamentos para liberar seres humanos prisioneros de la melancolía que los envolvía con su espesa niebla negra. Se allanaron miedos, se disolvieron ansiedades que paralizaban la vida de las víctimas." (prólogo del libro de C.R.B.

Estas cuestiones, y sus consecuencias inmediatas, son revisadas en las páginas siguientes.

Clorpromacina y haloperidol. Como se ha comentado, para muchos autores la historia de la psicofarmacología moderna se inicia con el descubrimiento de la clorpromacina a comienzos de los años cincuenta. El descubrimiento de este psicofármaco tiene su origen en los hallazgos accidentales realizados por H. Dale, quien observó que la histamina era un constituyente natural del cuerpo animal, y comprobó su implicación en condiciones patológicas como el asma, la alergia o el shock anafiláctico (Tansey, 1998). Estos datos propiciaron el desarrollo de diferentes agentes terapéuticos antihistamínicos, siendo tal la relevancia de estos trabajos que a D. Boret le valieron la concesión del premio Nobel de medicina y fisiología (Domino, 1999). Tras la Segunda Guerra Mundial, P. Charpentier y sus colegas de Rhône-Poulenc se dedicaron a estudiar los efectos de algunas aminas fenotiacinas, cuyas acciones antihistamínicas habían sido observadas por Boret. Una de las que mostró efectos centrales más potentes fue la prometacina (Fenergan®). Añadiendo clorina a otra de estas sustancias, la promacina, se obtuvo clorpromacina (4560RP o Largactil®). La farmacología básica de este nuevo compuesto fue estudiada en detalle por S. Courvoisier, quien observó sus efectos hipotensores, antihistamínicos, antieméticos y potenciadores de los efectos de los barbitúricos (López-Muñoz, Álamo y Cuenca, 2002). Interesado por estos trabajos, Henry Laborit decidió emplear la clorpromacina para potenciar los efectos de la anestesia y de la terapia de sueño con barbitúricos, induciendo en los sujetos un marcado efecto de distanciamiento, indiferencia y desconexión (Ayd, 1991; Barcia, 1998; López-Muñoz, Álamo, Rubio y Cuenca, 2004; Tansey, 1998). Estos resultados llamaron la atención de algunos psiquiatras, entre ellos J. Delay y P. Deniker, quienes decidieron investigar la capacidad de esta sustancia para calmar a pacientes con distintas alteraciones psiquiátricas. Los resultados obtenidos fueron publicados por los citados autores, junto con J.M. Harl, en 1952⁹. En este trabajo se constata la eficacia de la clorpromacina administrada de forma continua como agente antipsicótico, sobre todo en los estados maníacos y confusionales agudos, más que en la esquizofrenia crónica (Barcia, 1998; Rollin, 1990). El conocimiento de tales resultados se iba a extender con rapidez entre la comunidad científica, acelerando el desarrollo de nuevas fenotiacinas a partir de la modificación de la estructura básica de la clorpromacina -como trifluoperacina, flupenacina, tiotixeno, clozapina, olanzapina, etc.- (Domino, 1999). Paralelamente, los estudios clínicos realizados con clorpromacina se suceden en esta época de forma vertiginosa. Staehelin y Kielholz la emplean en Suiza en 1953. En el mismo año, Labjard realiza en Francia un ambi-

cioso estudio con 500 pacientes afectados de esquizofrenia, demostrando su efectividad en cuadros crónicos. Lehmann, por su parte, asombrado por el hecho de que esta sustancia fuera capaz de producir algo parecido a una "lobotomía química", realiza una serie de estudios con la misma en sujetos normales y pacientes psicóticos que propician la introducción del compuesto en Norteamérica (Lehmann, 1993). Elkes, finalmente, se encargaría de realizar en 1954 el primer estudio de doble ciego con pacientes psiquiátricos, demostrando una vez más la eficacia terapéutica de la clorpromacina (Ayd, 1991; Elkes, 1995).

Otro acontecimiento importante que tiene lugar en la década de los años cincuenta es el descubrimiento del haloperidol, que se inicia en 1953 con los trabajos de Janssen con derivados anticolinérgicos¹⁰. Uno de los derivados de la normeperidina, una butirofenona, mostraba potentes efectos narcóticos en animales, lo que estimuló el desarrollo de nuevos compuestos, entre los cuales se encontraba el haloperidol (R1625 o butirofenona n° 45). Los estudios con animales y seres humanos se iniciaron de forma casi simultánea, y pronto se comprobó la efectividad de esta sustancia en el tratamiento del *delirium tremens* y de la agitación motora con independencia de su etiología (Ayd, 1991). El hecho de que algunos pacientes desarrollaran fuertes síntomas extrapiramidales ralentizó su comercialización en países como Estados Unidos (Domino, 1999), aunque finalmente se convertiría en el neuroléptico más vendido de la historia (Ayd, 1991).

A pesar de estos hallazgos, poco o nada se sabía sobre el modo de acción de estas sustancias antipsicóticas que se introducían con rapidez en el ámbito clínico, algo comprensible si se tienen en cuenta los escasos conocimientos de la época sobre neuroquímica y farmacología del sistema nervioso central (Carlsson, 1990; Tansey, 1998). Habrá que esperar hasta los años sesenta para encontrar las claves de la acción antipsicótica de fenotiacinas y butirofenonas. Una de las observaciones que más había llamado la atención entre los clínicos en relación con la clorpromacina fue el fenómeno de "impregnación neuroléptica", es decir, la aparición de un síndrome extrapiramidal coincidiendo con la remisión de los síntomas psicóticos (Barcia, 1998). Este fenómeno, que recordaba a la enfermedad de Parkinson y que era comparable al observado con la reserpina (que se comenta más adelante), acercó a los investigadores hacia la dopamina como neurotransmisor relacionado con el mecanismo de acción de los neurolépticos. Así, Carlsson descubrió en 1963 que la clorpromacina y el haloperidol ejercían una acción muy específica sobre el metabolismo de las catecolaminas, produciendo una potenciación del aumento inducido por los IMAOS en los niveles de sus metabolitos básicos. Esta observación, junto con la demostración del efecto antagonizante que ejercían estas sustancias sobre la acción de la L-DOPA, condujeron a desarrollar la hipótesis de que los fármacos antipsicóticos bloqueaban los receptores postsinápti-

Joyce, *Psicofarmacología. Dimensiones y perspectivas*. Buenos Aires: Editorial Beta.

⁹ "Utilisation en thérapeutique d'une phenothiazine d'action central elective (4560 RP)". *Ann. Med. Psychol.*, 110, 112-117.

¹⁰ Este autor comenta sus investigaciones en una entrevista realizada por D. Healy, que aparece publicada en (Healy, 1998).

cos de dopamina, y que este mecanismo de acción, a través de un fenómeno de retroalimentación, inducía a las neuronas afectadas a desarrollar mecanismos compensatorios para contrarrestar dicho bloqueo. En apoyo de esta hipótesis, algunos estudios encontraron altas correlaciones entre las dosis clínicas de un gran número de neurolepticos, y la capacidad de los mismos para bloquear la liberación de dopamina y unirse con mayor o menor grado de afinidad a los receptores postsinápticos. Tales datos experimentales, junto con los que se comentan seguidamente, conducirían a la emergencia de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia (Carlsson, 1990; Barcia, 1998).

Reserpina. A comienzos de los años treinta, algunos investigadores comienzan a interesarse por los efectos terapéuticos de una planta medicinal utilizada desde tiempos remotos en la India por sus efectos antihipertensivos, sedantes y tranquilizantes: la *rauwolfia serpentina*¹¹ (Carlsson, 1990; Burn, 1965). El principio activo de esta planta sería aislado años más tarde por Muller, Schliller y Ben, quienes denominaron al alcaloide reserpina (Serpasil®). En 1954, Kline publica los resultados obtenidos con esta sustancia en pacientes psiquiátricos, unos resultados que, aunque esperanzadores, no iban a tener excesiva trascendencia por varios motivos. En primer lugar, porque quedaron ensombrecidos por los datos que aparecían en la misma época relativos a la clorpromacina y el meprobamato. Y en segundo lugar, porque pronto se comprobaron algunos de los efectos secundarios de la reserpina, fundamentalmente relacionados con la inducción de cuadros parkinsonianos, con la aparición de estados depresivos y, en ocasiones, con intentos de suicidio (Ayd, 1991; Healy, 1998; Cameron, 1999).

Aunque el empleo clínico de este fármaco no fue generalizado, el descubrimiento de su mecanismo de acción a mediados de la década de los cincuenta sería crucial para comprender las acciones de otras sustancias, y para desarrollar hipótesis etiológicas sobre los diversos estados patológicos (fundamentalmente la depresión). Así, por ejemplo, Brodie descubriría el marcado descenso en los niveles centrales de serotonina que se produce tras el tratamiento con reserpina, trazando un puente de unión entre los hallazgos neuroquímicos y la psiquiatría. Por su parte, Carlsson demostraría la íntima relación entre algunas de las acciones conductuales de la reserpina (por ejemplo, la inmovilidad) y la caída en los niveles centrales de dopamina. Estos hallazgos, que relacionaban a este neurotransmisor con la enfermedad de Parkinson, posibilitaron la introducción de la terapia con L-DOPA para los pacientes afectados por esta enfermedad, y sentaron las bases para la elaboración de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia (Carlsson, 1990).

Antidepresivos tricíclicos e IMAOS. El éxito terapéutico de sustancias como la prometacina, promacina y clorpromacina

¹¹ Puede encontrarse una extensa revisión sobre los fármacos derivados de la *rauwolfia* en (Schlittler y Plummer, 1964).

inició un enorme esfuerzo por modificar la estructura química de estos fármacos y producir nuevas sustancias activas. De este modo, sustituyendo el puente sulfuro de la cadena fenotiacina por un puente etileno, se desarrollaba en 1951 el primer antidepresivo tricíclico: la imipramina (tofranil®). Este débil antihistamínico, con propiedades sedantes y anticolinérgicas, se mostró muy efectivo en pacientes con depresión endógena y retardo motor, como puso de manifiesto Khun en sus trabajos, publicados en 1957 y 1958. Alentados por estas esperanzadoras observaciones clínicas, pronto serían sintetizados otros compuestos similares, como la amitriptilina, desipramina, nortriptilina y clomipramina (Barcia, 1998; Domino, 1999).

A diferencia de lo acontecido con la clorpromacina, el mecanismo de acción de estas sustancias fue conocido con rapidez. Así, Axelrod observó a comienzos de los años 50 el papel periférico y central de la noradrenalina, demostrando poco después que la imipramina y sustancias afines eran potentes inhibidores del mecanismo de recaptación de este neurotransmisor (Barcia, 1998; Iversen, 1999). Esta observación sería ampliada en 1968 para la serotonina (Carlsson, 1990).

Casi simultáneamente al desarrollo de los antidepresivos tricíclicos, una serie de observaciones casuales realizadas con medicación antituberculosa iban a conducir al desarrollo de los antidepresivos IMAOS. En 1951, Fox sintetizó una serie de derivados de la hidracina, la isoniacida y la iproniacida, que mostraban potentes efectos antituberculosos que parecían acompañarse de mejoras significativas en el estado de ánimo de los pacientes (Barcia, 1998; Judd, 1998). Interesados por tales efectos, algunos investigadores emplearon estas sustancias para tratar la sintomatología depresiva que acompaña a la artritis reumatoide, así como los trastornos mentales que presentaban algunos pacientes que padecían tuberculosis, si bien estos primeros estudios arrojaron datos poco concluyentes. En 1958 se publica, finalmente, el primer estudio controlado que demuestra de forma inequívoca la eficacia de la iproniacida en el tratamiento de la depresión, de manos de Loomer, Saunders y Kline, quienes consideraron a este fármaco como un auténtico "energizante psíquico" (Sandler, 1990). Los especialistas de la práctica clínica que emplearon esta sustancia conocían su mecanismo de acción, identificado por A. Zeller y colaboradores en 1952, y relacionado con la inhibición de la monoaminoxidasa cerebral, y muy pronto este mecanismo se relacionó de forma directa con la acción terapéutica de la iproniacida (Slotkin, 1999). De esta manera, el estudio de las acciones centrales de los fármacos antidepresivos de la época (tricíclicos e IMAOs) conduciría al desarrollo de la hipótesis monoaminérgica de la depresión, una hipótesis que, con notables modificaciones, sigue teniendo vigencia en el momento actual.

Sales de litio. La introducción del litio como sustancia terapéutica en psiquiatría parte de los trabajos iniciados en 1949 por J.F. Cade. Tras demostrar que esta sustancia podía inducir amansamiento en cobayas salvajes y agresivos, Cade

llevó a cabo un ensayo no controlado con 19 pacientes, 10 de los cuales eran maníacos, 6 esquizofrénicos, y 3 depresivos (Lickey, Gordon, 1986). Aunque el primer grupo mostró una clara mejoría tras el tratamiento con litio, algunos estudios que revelaban casos de muerte por intoxicación con esta sustancia motivaron que este ensayo inicial fuera olvidado hasta mediados de la década de los años 60 (Ayd, 1991; Judd, 1998). En 1965, Cade, Ayd y Schou deciden realizar estudios controlados con diversos pacientes afectados de ésta y otras patologías, demostrando la eficacia antimaniaca del litio. Estos resultados alentaron a la comunidad científica sobre las posibilidades terapéuticas de la sustancia, que fue finalmente comercializada a comienzos de la década de los años 70 (Tansey, 1998).

Ansiolíticos. El desarrollo de la medicación ansiolítica (dejando a un lado los barbitúricos, descubiertos a finales del siglo XIX) se inicia con el descubrimiento del meprobamato de manos de Selling y Borrus, quienes publican en 1955 dos informes breves sobre una nueva sustancia tranquilizante que podía sustituir a los barbitúricos. Aunque estos estudios iniciales no atrajeron la atención de los especialistas (que se hallaban más interesados por la clorpromacina), la comercialización del meprobamato se acompañó de tal campaña informativa y de promoción que fue un fármaco ampliamente prescrito durante más de diez años. Su uso comenzaría a declinar cuando la comunidad médica apreció la incidencia creciente de casos de tolerancia, abuso, dependencia, síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento, y sobredosis letal, unos datos que no diferían demasiado de los publicados en relación con los barbitúricos (Ayd, 1991; Escotado, 1999).

Casi al mismo tiempo en que el uso del meprobamato comenzaba a cuestionarse, una nueva familia de sustancias con efectos ansiolíticos iba a entrar en escena: las benzodiazepinas. Estas sustancias fueron sintetizadas por primera vez por Leo Sternbach en los años 30, aunque hasta mediados de los años cincuenta el autor no volvió a interesarse por ellas. Así, estimulado por el descubrimiento de los primeros tranquilizantes, sintetizó mientras trabajaba para Hoffmann La Roche 40 nuevos compuestos, todos ellos inertes. En 1957, Earl Reeder, mientras limpiaba el laboratorio del Dr. Sternbach, recordó los varios cientos de miligramos de uno de ellos, el R05-0690 (posteriormente conocido como clordiazepóxido), que no había llegado a ser estudiado farmacológicamente. Interesado por sus posibles efectos, envió la sustancia a L. Randall para que realizara estudios con animales. Dos meses más tarde, Randall telefonaría a Sternbach para informarle de que el compuesto en cuestión tenía importantes propiedades hipnóticas y sedantes. En 1958 se inician los primeros estudios controlados con seres humanos empleando esta sustancia, unos estudios que propiciarían la comercialización del fármaco en 1960 como Librium®, seguido años después de otros como el diazepam o el oxacepam (Ayd, 1991).

Durante la primera mitad del siglo XX, los tratamientos disponibles para las enfermedades mentales eran ciertamente limitados. Los pacientes pasaban sus días reclusos en asilos, donde permanecían la mayor parte del tiempo inactivos y sometidos a terapias a menudo crueles y casi siempre inefectivas. Eran tiempos difíciles para la psiquiatría, que tampoco encontraba en la investigación básica un conocimiento sobre el sistema nervioso que le permitiera avanzar en el desarrollo de hipótesis etiopatogénicas y estrategias terapéuticas adecuadas.

El descubrimiento de los primeros psicofármacos fue acogido, como no podía ser de otro modo, con entusiasmo y euforia por la mayoría de los profesionales que trabajaban en la práctica clínica. Por primera vez, se abría la posibilidad de tratar a los pacientes con terapias racionales que demostraban su efectividad en casos para los que no se tenían respuestas. De hecho, a menudo se mantiene que la psicofarmacología ha sido la responsable de conducir a la psiquiatría al mundo moderno (Tansey, 1998). En efecto, el empleo masivo de los primeros psicofármacos produjo un marcado descenso en el número de sujetos institucionalizados, que por primera vez podían ser tratados de forma ambulatoria y recibir otras intervenciones que mejoraron sensiblemente su pronóstico (López-Muñoz, Álamo, Rubio y Cuenca, 2004; Shepherd, Lader, Rodnight, 1972). Esta verdadera revolución hizo necesario realizar una profunda transformación de los hospitales psiquiátricos y de la organización asistencial en general, conduciendo a una reforma en la que comenzaron a cobrar importancia cuestiones hasta el momento ignoradas, como la satisfacción del paciente, su ajuste social o la necesidad de prestar apoyo a las familias que ahora empezaban a hacerse cargo de los enfermos (Barcia, 1998). Es indudable que estos cambios no habrían sido posibles sin el descubrimiento de los primeros neurolépticos, antidepresivos y antimaniacos.

Sin embargo, el surgimiento de esta nueva disciplina también tuvo importantes consecuencias en otros ámbitos del saber, aportando datos cruciales para el desarrollo de la neuroquímica cerebral, la farmacología y la psicobiología. Así, los estudios centrados en el mecanismo de acción de los primeros psicofármacos dieron un empuje sin precedentes a la investigación neuroquímica, facilitando la identificación de los primeros neurotransmisores, su localización y funciones cerebrales, y su relación con diferentes patologías (López-Muñoz, Álamo y Cuenca, 2003). Más aún, gracias a estos descubrimientos se hizo posible formular las primeras hipótesis etiopatogénicas de la enfermedad mental, como la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia o la monoaminérgica de la depresión. La investigación básica, en definitiva, contrajo una deuda con la psicofarmacología clínica que ha pagado años después con creces.

Del mismo modo, algunas líneas de investigación psicobiológicas recibieron un gran empuje gracias al descubrimiento de los primeros fármacos, y posibilitaron el estudio sistemático de los efectos conductuales de estas y otras sustancias de abuso tanto en animales como en seres humanos,

facilitando la exploración de las bases biológicas de sus efectos psicoactivos¹². La utilización de las técnicas conductuales desarrolladas en el ámbito de la investigación psicológica ha permitido, por tanto, una comprensión más profunda de los principios de acción de los fármacos, arrojando luz sobre los mecanismos neuroquímicos que regulan el comportamiento (Barrett y Miczek, 1995).

De este modo, y de forma paulatina, numerosos científicos académicos, industriales y clínicos procedentes de distintos contextos teóricos y prácticos iban aunando sus esfuerzos en torno al desarrollo de nuevas sustancias y a la evaluación de su impacto clínico y científico. Estas actividades condujeron al establecimiento definitivo de la psicofarmacología como una disciplina independiente, con influencias procedentes de la farmacología, la neuroquímica, la psicología y la psiquiatría (Tansey, 1998). Pronto se crearon las primeras organizaciones en torno a ella, como el *Collegium Internationale Neuropsychopharmacologium* en 1958, el *American College of Neuropsychopharmacology* en 1960, la *British Association for Psychopharmacology* en 1974, o más recientemente, el *European College of Neuropsychopharmacology* (1985). Al mismo tiempo se publicaron también las primeras revistas especializadas, como *Psychopharmacologia* y *Psychopharmacological Bulletin* en 1959, *Neuropharmacology* en 1962, o *Pharmacopsychiatry* en 1968 (Healy, 1993, 1998; López-Muñoz y Álamo, 1998; Tansey, 1998).

En la actualidad, la psicofarmacología es uno de los campos de la neurociencia más dinámicos y productivos, como lo demuestra el número de artículos que se publican cada año sobre el tema, las numerosas revistas especializadas en cuestiones psicofarmacológicas, y la amplia variedad de actividades de investigación básica y aplicada que se realizan y presentan en congresos y simposiums internacionales. La incorporación de nuevas técnicas, metodologías, y sujetos de experimentación en el ámbito de la investigación psicofarmacológica hacen presagiar un futuro aún más esperanzador (Bondy, Zill, 2004; Moresco, Messa, Lucignani, Rizzo, Todde y Gilardi, 2001).

3. Conclusiones

A lo largo de estas líneas se ha tratado de reflejar cómo el surgimiento de la psicofarmacología moderna se inicia gracias a una serie de acontecimientos que se suceden en ámbitos como la práctica clínica psiquiátrica, la investigación farmacológica de laboratorio, y los estudios conductuales realizados con animales y seres humanos. Gran parte de estos acontecimientos comparten una serie de rasgos comunes que se comentan a continuación.

En primer lugar, es indudable que muchos de los descubrimientos que se han revisado no fueron el resultado de una búsqueda sistemática dirigida por hipótesis teóricas bien

elaboradas, ni tampoco se lograron siguiendo una metodología con plenas garantías científicas. Lejos de ello, los primeros hallazgos psicofarmacológicos se debieron con frecuencia a afortunadas observaciones casuales, detrás de las cuales siempre hubo personas que supieron apreciar con gran audacia su relevancia¹³. Esta singular capacidad de observación de los descubridores de los primeros psicofármacos es citada con frecuencia como un factor crucial en el surgimiento de la psicofarmacología (Barcia, 1998). Debido a ello, los primeros trabajos realizados en el ámbito clínico carecieron del necesario rigor metodológico, y a menudo las conclusiones obtenidas en los mismos se llevaron a cabo sin incluir grupos de control, utilizar las variables dependientes adecuadas, o emplear procedimientos de doble ciego que aseguraran la obtención de resultados objetivos (Healy, 1993). Sólo a partir de la década de los años sesenta puede apreciarse un cambio positivo en este sentido.

Del mismo modo, la mayoría de estos primeros estudios se dedicaron a buscar las indicaciones clínicas de las sustancias sin prestar atención a sus mecanismos de acción (Tansey, 1998). Esta falta de interés es comprensible si se tienen en cuenta varios factores. Por un lado, los escasos conocimientos de neuroquímica cerebral de la época, que no permitían desarrollar hipótesis adecuadas que guiaran la investigación. Así, muchos autores mantenían aún la hipótesis de la comunicación eléctrica interneuronal, y por ello las primeras pruebas que demostraban la existencia de neurotransmisores en el cerebro no fueron muy bien acogidas y pasaron en gran medida desapercibidas (Roe, 1999). Por otro lado, tampoco se habían propuesto teorías coherentes sobre las posibles causas orgánicas de las diferentes psicopatologías, lo que hacía muy complicado comprender el modo en que los fármacos podían aliviar los síntomas. Por todo ello, la vertiente clínica de la psicofarmacología tomó ventaja en estos primeros años a la investigación básica, marcándole un camino que sería crucial para su desarrollo posterior.

Paralelamente, debe reconocerse que detrás de los primeros hallazgos psicofarmacológicos siempre estuvo el esfuerzo (más o menos interesado) de las compañías farmacéuticas (como Rhône-Poulenc, May & Baker, Hoffmann La Roche, Geigy, Wallace, etc.). Así, su intervención en la distribución de fondos para la investigación y el desarrollo de fármacos patentables, y en campañas de difusión y comercialización de los mismos, ha influido sin duda en el destino de nuestra disciplina (Baca, 1998; Healy, 1990). Es interesante comprobar cómo la comunicación entre los ámbitos básico y clínico de la investigación farmacológica era bastante fluida, lo cual facilitaba que un compuesto recién sintetizado en el laboratorio pudiera ser puesto a prueba en pocos meses en la práctica clínica. Aunque sin duda este hecho propició el rápido desarrollo de la psicofarmacología, también tuvo como

¹² La experimentación conductual con animales posibilitó, por ejemplo, el descubrimiento de los efectos ansiolíticos del clordiazepóxido en 1957 (Hordern, 1970; Roe, 1999).

¹³ Para hacer referencia esta idea, en la literatura anglosajona se utiliza el término *serendipity*, una palabra que se refiere a la capacidad de muchos investigadores de saber valorar hechos casuales o que no son esperados en su investigación (Baca, 1998; Barcia, 1998).

consecuencia negativa que muchos de los efectos adversos de los fármacos fueron descubiertos demasiado tarde (Escotado, 1999).

La historia de la psicofarmacología que se ha revisado en estas páginas no puede entenderse, en definitiva, sin tener en cuenta todos estos factores, muchos de los cuales aún ejercen su influencia en la psicofarmacología actual. Sin embargo, nuestra disciplina es hoy en día muy distinta de aquella que inició su andadura a mediados de la década de los años cincuenta. El descubrimiento y desarrollo de fármacos no se basa ya en observaciones clínicas asistemáticas, ni se lleva a cabo sin una base teórica y metodológica sólidas. Muy al contrario, el diseño de nuevas sustancias se realiza en la actualidad de forma sistemática y rigurosa, teniendo en cuenta el conocimiento disponible acerca de los mecanismos patológicos sobre los que se pretende actuar, y de los tipos de receptores y lugares de fijación sobre los cuales puede ejercer su acción el compuesto. Se busca, así, lograr un alto grado de selectividad que optimice la eficacia terapéutica del fármaco y minimice sus posibles efectos secundarios. Para ello

se trabaja de forma multidisciplinaria, recogiendo información de ámbitos del saber como la biología y la genética molecular (que aporta información detallada sobre la estructura de los receptores), la farmacología (que permite conocer de forma precisa las distintas propiedades estructurales y funcionales de los fármacos), la psicobiología (que analiza de forma científica sus efectos sobre el sistema nervioso y el comportamiento), o la neuroquímica (que avanza con rapidez en el descubrimiento de nuevos neurotransmisores y sus funciones). De este modo, la psicofarmacología integra en la actualidad los vertiginosos avances que se suceden en estas áreas de conocimiento para comprender las bases neuroquímicas del comportamiento, los mecanismos de acción de las distintas sustancias psicoactivas, y sus posibles indicaciones terapéuticas. Arrojando luz sobre estos aspectos, la psicofarmacología se sitúa en el umbral de un profundo desafío científico: comprender, a través del estudio detallado de los fármacos, los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a las complejas y variadas funciones del cerebro humano (Bloom, 1995).

4. Referencias

- Álamo, C., López-Muñoz, F., Sanz-Galeote, J. y Cuenca, E. (1998). Nuevas perspectivas en psicofarmacología. En F. López-Muñoz y C. Álamo (Eds.), *Historia de la Neuropsicofarmacología*. (pp. 513-544). Madrid: Ediciones Eurobook.
- Alguacil, L. F., Pérez-García, C., Morales, I. y Sancho, I. (1998). Papel de las neurociencias en la evolución histórica de la psicofarmacología. En F. López-Muñoz y C. Álamo (Eds.), *Historia de la Neuropsicofarmacología*. (pp. 144-151). Madrid: Ediciones Eurobook.
- Álvarez, R. (1998). Las terapéuticas mágica y racionalizada de la alteración mental en las sociedades precolombinas. En D. Barcia (Ed.), *Historia de la Psicofarmacología* (pp. 87-112). Madrid: You & Us.
- Ayd, F. J. (1991). The early history of modern psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 5(2), 71-84.
- Baca, E. (1998). La industria farmacéutica y su papel en la investigación psicofarmacológica y en el desarrollo de la psiquiatría. En D. Barcia (Ed.), *Historia de la Psicofarmacología* (pp. 621-653). Madrid: You & Us.
- Baldessarini, R. J. (1996). Drugs and the treatment of psychiatric disorders. En J.G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. Ruddon, y A. Goodman (Eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (pp. 399-430). New York: McGraw-Hill.
- Barcia, D. (1998). Introducción histórica de la Psicofarmacología moderna. Su significación para la Psiquiatría actual. En D. Barcia (Ed.), *Historia de la Psicofarmacología* (pp. 449-508). Madrid: You & Us.
- Barona, J. L. (1998a). Institutos de investigación, utopía científica y reduccionismo epistemológico. En D. Barcia (Ed.), *Historia de la Psicofarmacología* (pp. 421-448). Madrid: You & Us.
- Barona, J. L. (1998b). Las terapéuticas psíquicas en las visiones mecanicistas y espiritualistas. En D. Barcia (Ed.), *Historia de la Psicofarmacología* (pp. 237-260). Madrid: You & Us.
- Barrett, J. E. y Miczek, K. A. (1995). Behavioral techniques in preclinical neuropsychopharmacology research. En F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), *Psychopharmacology. The fourth generation of progress* (pp. 65-73). New York: Raven Press.
- Bayés, R. (1977). *Iniciación a la farmacología del comportamiento*. Barcelona: Fontanella.
- Berger, F. M. (1978). Introduction: the aims and achievements of psychopharmacology. En W. G. Clark y J. del Giudice (Eds.), *Principles of psychopharmacology* (pp. 1-7). London: Academic Press.
- Bloom, F. E. (1995). Introduction to preclinical neuropsychopharmacology. En F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), *Psychopharmacology. The fourth generation of progress* (pp. 1-7). New York: Raven Press.
- Bloom, F. E. (1996). Neurotransmission and the central nervous system. En J. G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. Ruddon y A. Goodman (Eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (pp. 267-293). New York: McGraw-Hill.
- Bondy, B. y Zill, P. (2004). Pharmacogenetics and psychopharmacology. *Current Opinion in Pharmacology*, 4, 72-78.
- Burn, H. (1965). *Las drogas, los medicamentos y el hombre*. Buenos Aires: Eudeba.
- Caldwell, A. E. (1978). History of psychopharmacology. En W. G. Clark y J. del Giudice (Eds.), *Principles of psychopharmacology* (pp. 9-40). London: Academic Press.
- Cameron, O. G. (1999). Psychopharmacology. *Psychosomatic Medicine*, 61, 585-590.
- Carlson, N. R. (2002). *Fisiología de la conducta*. Barcelona: Ariel Neurociencia.
- Carlsson A. (1999). Birth of neuropsychopharmacology-impact on brain research. *Brain Research Bulletin*, 50 (5/6), 363.
- Carlsson A. (1990). Early psychopharmacology and the rise of modern brain research. *Journal of Psychopharmacology*, 4(3), 120-126.
- Conesa, P. y Brugger, A. (1998). Historia de los modelos experimentales en psicofarmacología. En D. Barcia (Ed.), *Historia de la Psicofarmacología* (pp. 509-620). Madrid: You & Us.
- Costentin, J. (1996). *Los medicamentos del cerebro*. Madrid: Debate.
- Delbarre, B. y Delbarre, G. (1991). *Manual de psicofarmacología*. Barcelona: Masson.
- Domino, E. F. (1999). History of modern psychopharmacology: a personal view with an emphasis on antidepressants. *Psychosomatic Medicine*, 61, 591-598.
- Eles, J. (1995). Psychopharmacology. Finding one's way. *Neuropsychopharmacology*, 12(2), 93-111.
- Escotado, A. (1999). *Historia general de las drogas*. Madrid: Espasa-Calpe.
- Fishbein, D. H. y Pease, S. E. (1996). *The dynamics of drug abuse*. Needham Heights (MA): Allyn & Bacon.
- González de Pablo, A. (1998). El tratamiento racional de la patología mental: hipocratismo y galenismo. En F. López-Muñoz y C. Álamo (Eds.), *Historia de la Neuropsicofarmacología* (pp. 23-37). Madrid: Ediciones Eurobook.
- Healy, D. (1993). 100 years of psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 7(2), 207-214.
- Healy, D. (1990). The psychopharmacological era: notes toward a history. *Journal of Psychopharmacology*, 4(3), 152-167.
- Healy, D. (1998). *The psychopharmacologists II*. Filadelfia: Chapman & Hall.

- Hordern, A. (1970). Psicofarmacología. Algunas consideraciones históricas. En C. R. B. Joyce (Ed.), *Psicofarmacología. Dimensiones y perspectivas* (pp. 115-170). Buenos Aires: Editorial Beta.
- Iversen, L. I. (1999). The discovery of monoamine transporter and their role in CNS drug discovery. *Brain Research Bulletin*, 50(5/6), 379.
- Judd, L. L. (1998). A decade of antidepressant development: the SSRIs and beyond. *Journal of Affective Disorders*, 51, 211-213.
- Kety, S. S. (1982). Estrategias de la investigación básica. En M. A. Lipton, A., di Mascio y K. F. Killam (Eds.), *Psicofarmacología a los treinta años de progreso* (pp. 37-42). Barcelona: Espaxs.
- Lehmann, H. E. (1993). Before they called it psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 8(4), 291-302.
- Lickey, M. E. y Gordon, B. (1986). *Medicamentos para las enfermedades mentales*. Barcelona: Labor.
- Lipton, M. A., di Mascio, A. y Killam, K. F. (1982). *Psicofarmacología a los treinta años de progreso*. Barcelona: Espaxs.
- López-Muñoz, F., Álamo, C. y Cuenca, E. (2003). Aportación de la clorpromacina al desarrollo de la psiquiatría. *Archivos de Psiquiatría*, 66, 15-34.
- López-Muñoz, F., Álamo, C. y Cuenca, E. (2002). Aspectos históricos del descubrimiento y de la introducción clínica de la clorpromacina. *Revista de Historia de la Psiquiatría*, 2, 77-107.
- López-Muñoz, F., Álamo, C., Rubio, G. y Cuenca, E. (2004). Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of modern psychopharmacology. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, 205-208.
- López-Muñoz, F. y Álamo, C. (1998). Psicofarmacología: el nacimiento de una nueva disciplina. En F. López-Muñoz y C. Álamo (Eds.), *Historia de la Neuropsicofarmacología* (pp. 191-206). Madrid: Ediciones Eurobook.
- Maehle, A. H. (1996). Pharmacological experimentation with opium in the eighteenth century. En R. Porter y M. Teich (Eds.), *Drugs and narcotics in history* (pp. 52-76). NY: Cambridge University Press.
- Martínez, A. (1998). Recursos terapéuticos para la alteración mental en los saberes médicos populares. En D. Barcia (Ed.), *Historia de la Psicofarmacología* (pp. 31-52). Madrid: You & Us.
- Martínez-Pérez, J. (1998). Nuevas respuestas a una conducta desviada: sobre los fármacos en el tratamiento de la locura durante el siglo XIX. En F. López-Muñoz y C. Álamo (Eds.), *Historia de la Neuropsicofarmacología* (pp. 51-77). Madrid: Ediciones Eurobook.
- Mathee, R. (1996). Exotic substances: the introduction and global spread of tobacco, coffee, cocoa, tea and distilled liquor, sixteenth to eighteenth centuries. En R. Porter y M. Teich (Eds.), *Drugs and narcotics in history* (pp. 24-51). NY: Cambridge University Press.
- Montiel, L. (1998). La medicina de la mente en el periodo moderno. En F. López-Muñoz y C. Álamo (Eds.), *Historia de la Neuropsicofarmacología* (pp. 39-49). Madrid: Ediciones Eurobook.
- Moreno, R. M. y Afán de Rivera, N. (1998). Mantenimiento y tratamiento de las pasiones del alma. La formulación del concepto de razón universal y la medicina de intención filosófica. En D. Barcia (Ed.), *Historia de la Psicofarmacología* (pp. 135-165). Madrid: You & Us.
- Moreno, R.M. (1998). El tratamiento de las enfermedades psíquicas en los escritos coicos del Corpus Hippocraticum. El tratamiento alopatóico para unas enfermedades de patogenia orgánica. En D. Barcia (Ed.), *Historia de la Psicofarmacología* (pp. 53-85). Madrid: You & Us.
- Moresco, R.M., Messa, C., Lucignani, G., Rizzo, G., Todde, S., Gilardi, M. C., et al. (2001). PET in psychopharmacology. *Pharmacology Research*, 44(3), 151-159.
- Pablo, J. (1996). *Psicofarmacología y terapia de conducta*. Madrid: Fundación universidad españa.
- Paniagua, J. A. (1998). Los tratamientos de las enfermedades mentales en la medicina escolástica medieval. En D. Barcia (Ed.), *Historia de la Psicofarmacología* (pp. 217-236). Madrid: You & Us.
- Pichot, P. (1994). ¿Adónde se dirige la psicofarmacología? En J. Gutiérrez M. Ezcurra y P. Pichot. *Avances en Psicofarmacología* (pp. 1-14). Barcelona: Ediciones en Neurociencias.
- Pinel, J. P. J. (2003). *Biopsicología*. Madrid: Prentice Hall.
- Porras, M. I. (1998). El ser en su entorno físico social y religioso. La restauración del equilibrio en la medicina clásica china e india. En D. Barcia (Ed.), *Historia de la Psicofarmacología* (pp. 113-133). Madrid: You & Us.
- Puerto, A. (1981). *Psicofisiología*. Madrid: UNED.
- Roe, D. L. (1999). The discovery of dopamine's physiological importance. *Brain Research Bulletin*, 50(5/6), 375-376.
- Rollin, H. R. (1990). The dark before the dawn. *Journal of Psychopharmacology*, 4(3), 109-114.
- Rosenzweig, M., Leiman, A. L., Breedlove, S. M. (2001). *Psicología biológica: una introducción a la Neurociencia Conductual, Cognitiva y Clínica*. Barcelona: Ariel.
- Rubio, G., López-Trabada, J. R. (1998). Historia del tratamiento biológico de los trastornos psiquiátricos, antes de la era psicofarmacológica. En F. López-Muñoz y C. Álamo (Eds.), *Historia de la Neuropsicofarmacología* (pp. 156-190). Madrid: Ediciones Eurobook.
- Russell, R. W. (1987). Drugs as tools for research in Neuropsychobiology. *Neuropsychobiology*, 18, 134-143.
- Sandler, M. (1990). Monoamine oxidase inhibitors in depression: history and mythology. *Journal Psychopharmacology*, 4(3), 136-139.
- Schatzberg, A. F. y Nemeroff, C. B. (1995). *Textbook of psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Press.
- Schlittler, E. y Plummer, A. J. (1964). Tranquilizing drugs from Rawolfia. En M. Gordon (Ed.), *Psychopharmacological agents* (pp. 9-34). Vol. I. New York: Academic Press.
- Schultes, R. E. y Hofmann, A. (1993). *Plantas de los dioses: orígenes del uso de alucinógenos*. México.
- Shepherd, M., Lader, M., y Rodnight, R. (1972). *Psicofarmacología clínica*. Zaragoza: Acribia.
- Shepherd, M. (1990). The neuroleptics and the Oedipus effect. *Journal Psychopharmacology*, 4(3), 131-135.
- Slotkin, T. A. (1999). Mary Bernheim and the discovery of monoamine oxidase. *Brain Research Bulletin*, 50 (5/6), 373.
- Smock, T. K. (1999). *Physiological Psychology. A neuroscience approach*. NJ: Prentice Hall.
- Sneader W. (1990). The prehistory of psychotherapeutic agents. *Journal Psychopharmacology*, 4(3), 115-119.
- Snyder, S. H. (1996). *Drogas y Cerebro*. Madrid: Prensa Científica.
- Stahl, S. M. (2002). *Psicofarmacología esencial*. Barcelona: Ariel.
- Strata, P. y Harvey, R. (1999). Dale's principle. *Brain Research Bulletin*, 50 (5/6), 349-350.
- Tansley, E. M. (1998). "They used to call it psychiatry". Aspects of the development and impact of psychopharmacology. *Clinical Medicine*, 49, 79-101.
- Valenzuela, J. y Moreno, R. M. (1998). Las signaturas y el tratamiento psíquico. Las doctrinas psicológicas renacentistas. En D. Barcia (Ed.), *Historia de la Psicofarmacología* (261-297). Madrid: You & Us.
- Valzelli, L. y Ledesma, A. (1985). *Psicofarmacología*. Madrid: Jarpio Editores S.A.
- Zigmond, M. J. (1999). Otto Loewi and the demonstration of chemical neurotransmission. *Brain Research Bulletin*, 50(5/6), 347-348.

(Artículo recibido: 26-7-04, aceptado: 29-8-05)