

# La historia de la introducción del litio en medicina y psiquiatría

## El nacimiento de la psicofarmacología moderna en 1949

(*History of the introduction of lithium into medicine and psychiatry.*

*Birth of Modern Psychopharmacology 1949*)

Prefacio por German E. Berrios

Adelaide Academic Press, Adelaide, 2009.

by Johan Schioldann

Jean Garrabé<sup>1</sup>

### Revisión de la bibliografía internacional

La historia de la utilización terapéutica del litio es uno de los temas históricos más enrevesados de la medicina y de la psiquiatría porque los documentos que tratan de este tema se han publicado en Europa, en el siglo XIX, en inglés, francés, danés, alemán, y en el siglo XX de nuevo en inglés por un autor australiano, y en esta lengua o en danés por autores daneses. Pocas personas, salvo Johan Schioldann, autor de esta obra, estaban capacitadas para consultarlos en su lengua de origen, en sus traducciones cuando las ha habido y, eventualmente, traducirlos para los que seguían sin traducir.

Este historiador de la medicina ha nacido en 1941 en la ciudad danesa de Aalburg en donde, durante el bachillerato, ha estudiado danés, francés, alemán e inglés. En 1961-62 estudió en la clase de filosofía del Liceo de la ciudad de Le Havre, en Normandía.

Ha hecho después la carrera de medicina en la Facultad de Odense, en el sur de Dinamarca, especializándose en psiquiatría de 1973 a 1977. Su tesis doctoral es una "Patografía de D.G. Monrad", primer ministro de Dinamarca en 1864 durante la guerra contra Prusia y Austria en la que la monarquía danesa perdió los ducados de Holstein y Schleswig. Este desafortunado hombre político sufría de "folie périodique" o "à double forme" como J.-P. Falret (1794-1870) y J. Baillarger (1809-1890) designaban desde hacía pocos años estos trastornos del humor. Estos alienistas decimonónicos reunían en una enfermedad única dos estados patológicos, la manía y la melancolía, que hasta entonces se consideraban como dos entidades nosológicas distintas.

En 1984 Schioldann se instaló en Australia, país de su mujer, y desde entonces hace toda su carrera en el Royal

Hospital de Adelaide, capital del Estado de Australia meridional (esta ciudad lleva el nombre de la princesa Adelaide, esposa del rey de Inglaterra e Irlanda Jorge III, de la dinastía de Hanover, marcada por la locura de algunos de sus miembros). Nuestro historiador es ahora *Emeritus Profesor of Psychiatry* de la University of Adelaide.

La mayoría de los historiadores de la medicina citan a Soranos de Éfeso (2º siglo d.C.) quien aconsejó para el tratamiento de la excitación maníaca las aguas minerales: "*Utendum quoque naturalibus aquis, ut sunt nitrosae, et magis si odoris non fuerint tetri, quo membranae capitis quatiantur*". Pero es evidente que los autores de la Antigüedad no sabían qué contenían estas aguas alcalinas y que además explicaban sus efectos benéficos por mecanismos extraños. Es cierto, en cambio, que por todo el imperio romano nacieron hermosas ciudades termales llamadas Aix (Aqua), Bad, Bath, de las que muchas siguen de moda veinte siglos después por sus baños, el consumo de sus supuestas benéficas aguas o por sus casinos de juego.

Fue el químico sueco Johan August Arfwedson quién, en 1817, aisló el litio de los minerales que lo contienen. No sabemos aún en nuestros días cuál es el papel fisiológico exacto de este metal aunque sepamos que nuestro organismo contiene cantidades infinitesimales de él.

En el siglo XIX numerosos médicos utilizaron el litio para tratar lo que se llamaba "locura gótica" por acompañar los trastornos del humor a los ataques de gota, a pesar de que algunos alienistas dudaban de la realidad de esta locura atribuida a una "diátesis", concepto introducido por Parkinson. Los más famosos fueron, en Inglaterra, Alfred

<sup>1</sup> Miembro del Comité Internacional de SALUD MENTAL.

Baring Garrod (1819-1907) y en Francia, J.M. Charcot (1825-1893), cuya tesis doctoral fue un *Étude pour servir à l'histoire de l'affection décrite sous le nom de goutte asthénique primitive* (1853) y que citó la traducción francesa del libro de Sir Alfred, *The nature and treatment of gout and rheumatic gout* (1859). El primer encuentro del futuro fundador de la neurología con la locura se hizo pues con la "folie goutteuse", antes de su famoso enfrentamiento con la histeria. Ya Charcot se preocupaba de las dosis diarias de sales de litio que se podían utilizar sin peligro porque había notado síntomas clínicos de intoxicación si eran demasiado altas durante varios días.

Pero fue en Dinamarca donde la utilización del litio para tratar los trastornos del humor tuvo más auge con las publicaciones de los hermanos Lange. El mayor, Carl (1834-1900), famoso por la teoría de las emociones conocida como de James-Lange, publicó en danés un estudio *Sobre las depresiones periódicas y su tratamiento* (1895), que se tradujo al alemán el año siguiente. En su historia, Schioldann incluye traducciones al inglés de textos de Carl Lange. Kraepelin pudo haber leído el libro de C. Lange puesto que en varias ediciones de su propio tratado, como la séptima y sobre todo la octava, aparece el concepto de locura (*Ireiseisen*) maníaco-depresiva, propuesto por el médico danés como "depresiones periódicas", pero sin hablar de su tratamiento por litio. El hermano menor, Frederick (Fritz) Lange (-1907), publicó en danés dos textos: uno, presentando varios casos clínicos de depresión periódica tratados por sales de litio conforme a la concepción de su hermano, que tuvo una reseña en una revista alemana, y otro sobre *La degeneración familiar: observaciones en un asilo de alienados*, inspirándose en la teoría de la degeneración familiar de B-A. Morel (1809-1873), obra que en cambio tuvo una traducción al inglés. El problema de las relaciones entre la periodicidad de la locura, su carácter hereditario en ciertas familias y su tratamiento por el litio se han planteado y se han discutido por lo tanto a nivel internacional muy precozmente en la historia de la Psiquiatría.

Las ideas de Carl Lange resucitaron en 1927 con motivo del centenario de Charcot del que otro médico danés, Viggo Christiansen, dijo que Lange era un gran admirador. Un discípulo de Christiansen, Hans Jakob Schou (-1952), que fue el padre de Mogens Schou del que vamos a hablar largamente, publicó en francés un artículo: *La dépression psychique. Quelques remarques historiques et pathogéniques* (1927), en donde afirmó que Carl Lange, ya famoso en toda Europa por su teoría de las emociones, lo es aún más por sus estudios sobre la depresión periódica, juzgando sin embargo que su compatriota decimonónico cometió tres errores: 1º separar esta entidad de la psicosis maníaco-depresiva, 2º haber aconsejado su tratamiento por el ejercicio físico y 3º por la hipótesis patogénica por diátesis de la gota. Schioldann nota que Schou padre no habla del tratamiento por el litio recomendado por Lange y que su interés por la obra de éste persiste, puesto que aun la comenta en dos publicaciones, una de 1938 y otra de 1947.

Schioldann subraya que muchos medicamentos de la farmacopea danesa contenían, hasta hace poco, litio bajo formas y dosis variables aunque no pienso que haya habido prescripciones de litio sin saberlo. Juzga que los hermanos Lange son los padres de la utilización del litio en Psiquiatría, lo que me parece contradictorio con lo que nos dice después acerca del descubrimiento del australiano John Cade.

En la segunda parte de su libro fecha, en efecto, el nacimiento de la psicofarmacología moderna en 1949, año en que John Cade (1912-1980) publicó en el *Medical Australian Journal* un artículo: *Lithium Salts in the treatment of psychiatric excitement*, que al principio pasó algo desapercibido a nivel internacional. Pero al año siguiente, en 1950, la revista parisina *La Presse Médicale* publicó una reseña en francés, y como ese año se celebró en París el Primero Congreso Mundial de Psiquiatría puede ser que aunque no hubo ninguna ponencia sobre este tema en el programa oficial, algún congresista haya podido hablar con otros de este descubrimiento. Un delegado danés, Eric Strömgren, dijo años después a sus colegas del hospital de Riskov, entre ellos Mogens Schou, que había oído hablar por primera vez del tratamiento de la manía por el litio en un congreso en el extranjero, pero que no recordaba cuál ¿sería el de París? En éste el único tratamiento biológico del que se habló fue el electroshock que el propio Ugo Cerletti (1877-1963) presentó desde su invención diez años antes, en 1940, con su colaborador Lucio Bini (1908-1964). Pero al año siguiente, en el Congreso francés de Psiquiatría de 1951 ya se discute del *Emploi des sels de Lithium dans la thérapeutique psychiatrique* con comentarios elogiosos del trabajo de Cade, y efectivamente empiezan a utilizarlo los psiquiatras franceses siguiendo su ejemplo, durante los años 1950-55, con publicaciones en los *Annales Médico-psychologiques*, una tesis en la Facultad de París sobre el tratamiento de la manía por el citrato de litio, hasta que notan, como lo había hecho Charcot un siglo antes, que puede producirse una intoxicación.

En los Estados Unidos se habían empleado anteriormente las sales de litio, en sustitución de las de sodio, en el régimen alimenticio de personas con enfermedades cardiológicas y se habían producido muertes por lo que la FDA prohibió su uso terapéutico, lo que se mantuvo hasta 1970, a pesar de que ya en 1954 el danés Mogens Schou hubiese explicado a qué se debía la intoxicación y cómo evitarla. Este retraso contrasta con la increíble utilización que se hizo ulteriormente del litio en América del Norte.

Schioldann expone las críticas que se hicieron del descubrimiento por Cade del efecto anti-maniaco del litio en los países de lengua inglesa: poca experimentación animal previa, ausencia de grupo control, tratamiento de casos de manía crónica, etc. Se dijo que lo había hecho por "serendipity". No sé traducir en castellano esta palabra inglesa que apareció en 1774 en un cuento de Horace Walpole, *The three Princes of Serendip*, antiguo nombre de Sri Lanka, en el que estos príncipes, navegando sin rumbo, descubren nuevas

islas. Decir de un descubrimiento que es "serendipitous" es, por lo tanto, decir que se ha hecho por casualidad.

Además, en 1952, Jean Delay (1907-1987), Pierre Deniker (1917-1998) y sus alumnos empezaron a publicar en los *Annales Médico-psychologiques* una serie de artículos sobre una molécula derivada de la fenotiazina: la clorpromazina, que tiene un efecto sedante sobre la agitación maniaca y además un amplia acción (de esta "large action" le viene su nombre comercial de Largactil) sobre los síntomas psicóticos esquizofrénicos. Este primer neuroléptico, como se llamó esta clase de psicofármacos, es de manejo mucho más fácil que el litio y su superioridad sobre los otros productos propuestos entonces como la reserpina, se confirmó en un Coloquio Internacional organizado en el hospital Sainte-Anne de París en 1955. Pierre Deniker recibió en 1957, por su descubrimiento, el prestigioso Premio Lasker.

La mayoría de los historiadores fecha por lo tanto el nacimiento de la psicofarmacología moderna en 1952 con el descubrimiento de los neurolépticos, pero Johan Schioldann la fecha en 1949, año de la publicación del artículo de John Cade sobre la acción anti-maniaca del litio.

El psiquiatra suizo Roland Kuhn (1912-2005), cuyo nombre no cita Schioldann que se limita a la historia del litio, descubrió en 1957 los efectos antidepresivos de la imipramina, molécula sintética cercana desde el punto de vista químico de la clorpromazina, pero que no tiene acción anti-psicótica. Es de notar que Kuhn tenía una orientación fenomenológica que no le impedía investigar en el campo de la psicofarmacología, sino que, al contrario, le permitió hacer un descubrimiento importante en esta disciplina. Esta molécula tiene el poder extraño de invertir el humor haciendo pasar al enfermo de la depresión melancólica a la excitación maniaca. En los años siguientes aparecieron otros fármacos anti-depresivos que hicieron sombra al litio en el tratamiento de los trastornos del humor.

En el segundo Congreso del Collegium Internationale Neuro-Psycho-Pharmacologicum (CINP) de Basilea, en 1960, se sigue sin hablar del litio y habrá que esperar al viésmo, en 1996, para que se organice un *John Cade Symposium on Lithium*, pero se celebraba esta sesión del congreso en Melbourne, ciudad en donde ahora se cubría de honores al "serendipitoso" descubridor que había recibido por fin, a su vez, el premio Lasker en 1987.

Johan Schioldann añade a su libro tres interesantes Apéndices: I. La traducción en inglés del artículo princeps de Carl Lang, *On Periodical Depressions and their Pathogenesis* (1886). II. *The many faces of John Cade* por Ann Westmore y III. *My journey with Lithium*, por Mogens Schou, traducción de un artículo escrito a petición de Schioldann y publicado en danés en septiembre de 2005, mes de la muerte de éste.

En sus breves notas biográficas Ann Westmore pinta un retrato de John Cade que nos hace pensar en un personaje de aventurero de la ciencia, un poco como uno de esos sabios que aparecen en las novelas de Jules Verne.

Mogens Schou, en cambio, expone detalladamente los estudios rigurosos sobre la utilización del litio que ha hecho con sus colegas daneses, empezando por su padre, Strömgren, Bastrup, etc. y la veintena de artículos publicados en revistas internacionales desde 1954 hasta 2005.

Es él por lo tanto quién va a dar a conocer internacionalmente el descubrimiento del australiano, aunque siempre lo presentará como el verdadero precursor de la utilización del litio en psiquiatría. Pero debemos considerar, como lo hace Pierre Pichot en *Un siglo de psiquiatría*, que los "padres del litio" son dos: Cade y Schou.

En su libro "Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes", París, Masson, 1961, Delay y Deniker escriben: "La acción neuroléptica no es privilegio de las fenotiazinas o de los extractos de Rauwolfia: parece que las sales de litio pueden corresponder a la definición de este grupo".

En el IVº Congreso Mundial de Psiquiatría de Madrid, en 1966, M. Schou presentó una ponencia: *Lithium and manic-depressive psychosis*, citando el artículo de Cade de 1949 y cinco de los suyos publicados desde 1957. En el mismo coloquio un británico trató de los *Electrolyte changes in Lithium Therapy-Mania*, citando el artículo de Schou de 1959 sobre el equilibrio de los electrolitos en el tratamiento por litio cuyo control nos ha permitido utilizarlo sin peligro.

En 1971 Mogens Schou publicó en la revista *L'Encéphale* un artículo en francés: *Le lithium en psychiatrie. Propriétés curatives et préventives*, que marcó un giro importante puesto que ya no se hablaba sólo de la acción curativa sino de la prevención. Si Schou ha primero confirmado el descubrimiento de Cade sobre esta acción en los ataques de manía ha descubierto después que tiene también una acción preventiva sobre su desencadenamiento.

En la tercera edición (1974) de su *Manuel de psychiatrie*, traducido en español como *Tratado de psiquiatría*, Henri Ey dedicó varias páginas a "Los psicótropos reguladores de la actividad psíquica o tímica ( Los normotípicos)" con referencias al artículo de Cade de 1949 y al de M. Schou de 1954. En 1976, en el nº 14 de la revista *Confrontations psychiatriques*, dedicado a la psicosis maniaco-depresiva, Pierre Deniker publicó un artículo sobre "El tratamiento biológico de los trastornos del humor" citando al artículo de Schou en *L'Encéphale*. En cambio, en un artículo sobre "Los trastornos maniaco-depresivos: los conceptos de temperamento y de psicosis maniaco-depresiva", otros autores daneses citan a sus compatriotas pero no al australiano John Cade.

Posteriormente al descubrimiento de la acción de los fármacos reguladores del humor en los episodios maniacos y depresivos de la psicosis maniaco-depresiva, de los que las sales de litio fueron los primeros cuya eficacia fue demostrada, otros dos psiquiatras, esta vez un sueco: Carlo Perris y un suizo: Jules Angst, inspirándose de la noción de psicosis cicloide de Karl Leonhart, que procedía en parte de las concepciones anteriores de Kleist, han propuesto dividir

la psicosis maníaco-depresiva en dos entidades nosológicas distintas: la depresión unipolar y los trastornos bipolares, propuesta que ha sido adoptada en las clasificaciones recientes. Paradójicamente se ha presentado esta concepción como un neo-kraepelinismo o un retorno a Kraepelin cuando se trataba precisamente de todo lo contrario: el abandono de la unidad nosográfica representada por la psicosis maníaco-depresiva. Pero esto, como diría Kipling, es otra historia.

Podríamos, sin embargo, parafrasear unas líneas del epílogo que Johan Schioldann, inspirándose en Neil Johnson, da a su libro a propósito de la fascinación que produce la historia de la utilización del litio en medicina y en psiquiatría. Ésta se debe a que no sólo vemos cómo nacen y se desarrollan nuevas ideas en medicina sino que también vemos las circunstancias históricas y sociales que permiten su desarrollo y el que sean finalmente aceptadas universalmente.

Señalemos que Aksel Bertesen, del *Århus University Hospital Risskov* (Dinamarca), ha publicado una "Book review" del libro de Johan Schioldann en la revista *History of psychiatry*, 21,2,82, June 2010 (pp. 237-8).

El profesor Schioldann ha emprendido la escritura de un libro dedicado al "rey loco", Christian VII de Dinamarca

(1749-1808), considerando que los que se habían publicado anteriormente no conocían documentos o datos que ha descubierto en los últimos años. Ha traducido al inglés el texto escrito por el desafortunado médico y primer ministro del rey, Johan Friedrich Struensee (1737-1772), para defenderse de las acusaciones que se le hicieron por motivos políticos ante el tribunal que le condenó a muerte por traición. Este texto escrito en francés, lengua que se empleaba en la época en las cortes europeas, es interesante porque es la descripción por un médico ilustrado de la evolución de una locura o delirio juvenil en un enfermo que veía a diario y del que podemos hacer *a posteriori* el diagnóstico de *dementia praecox*, aunque este concepto no se hubiese aún formulado al final del siglo XVIII. Shiodann ha descubierto además datos sobre el posible origen hereditario de esta locura puesto que la dinastía monárquica danesa estaba ligada a la de los Hannover a la que pertenecieron los reyes de Inglaterra de los que hubo también algún loco. Esperamos con impaciencia esta nueva contribución de Johan Schioldann a la historia de la locura y de su tratamiento a lo largo de los siglos.