

Las “curas de sueño” en Psiquiatría.

“Sleep cures” in Psychiatry.

Reda Rahmani^a, Juan Medrano^b y Luis Pacheco^c.

^a Psiquiatra. Médico Adjunto. Hospital de Zaldibar. Red de Salud Mental de Bizkaia. Osakidetza.

^b Psiquiatra. Jefe de Servicio. Comarca Ezkerraldea. Red de Salud Mental de Bizkaia. Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces. Osakidetza.

^c Psiquiatra. Jefe de Servicio. Comarca Bilbao. Red de Salud Mental de Bizkaia. Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces. Osakidetza.

Resumen: Las denominadas “Curas de sueño” fueron un tratamiento muy popular en la práctica psiquiátrica entre 1920-1940. El psiquiatra que más contribuyó a difundirlas se llamaba Jakob Klaesi, y si bien no fue el primero en aplicarlas clínicamente, fue el que pasó a la Historia ligado a las mismas. Este es un breve resumen de cómo las mismas se desarrollaron en Psiquiatría.

Palabras clave: Curas de sueño, Jakob Klaesi, Barbitúricos, Somnifen®.

Abstract: The so-called “Sleep cures” were a very popular treatment in psychiatric practice in 1920-1940. Even though he was not the first psychiatrist to use them, Jacob Klaesi was their main disseminator, to the point that his name became linked to these techniques. This is a brief summary of how the “Sleep cures” evolved in Psychiatry.

Key Words: Sleep cures, Jakob Klaesi, Barbiturates, Somnifen®.

La introducción clínica de los barbitúricos

A principios del siglo XX, los principales remedios farmacológicos frente al insomnio oscilaban entre los opiáceos, el cannabis, el hidrato de cloral o los bromuros^{1,2}.

Adolf Von Baeyer (1835-1917), nacido en Berlín (Alemania), ganador del premio Nobel de Química en 1905 y fundador de los Laboratorios Bayer, combinó en 1864 el ácido malónico y la urea para sintetizar la “Malonilurea”, núcleo central de los

denominados “Barbitúricos”, perfeccionados posteriormente por el químico Edouard Grimaux (1835-1900)¹.

La leyenda dice que Baeyer denominó así a estos fármacos en honor a una amiga llamada Bárbara, si bien otros autores señalan que el químico estaba celebrando su descubrimiento en una taberna donde se encontraban unos militares festejando el día de su patrona, “Santa Bárbara”. Por justi-

cia poética nos quedamos con la primera versión pero, no obstante, se cree que realmente detrás del nombre que consagró a estos productos está la unión de los términos “bárbara” y “urea”^{1,3,4,5}.

El primero de los productos que salió al mercado fue el “ácido dietilbarbitúrico”, conocido como “barbital”, “malonal” o “gardenal” y había sido sintetizado por Conrad y Guthzeit en 1881, siendo comercializado como hipnótico en Alemania por los laboratorios Merck y Bayer, en 1904, tras los estudios de Emil Fischer (1852-1919), premio Nobel de Química en 1902 y Josef F von Mering (1849-1908). El fármaco había sido patentado por Fischer en 1903 y este comunicó a Mering sus resultados experimentales en animales mientras Mering se encontraba de viaje en Verona (Italia), por lo que decidieron utilizar el nombre de la ciudad para comercializarlo como “Veronal”, o al menos está es la versión que ha pasado a la Historia^{1,3,4,5}.

El mismo año de su comercialización, un psiquiatra con problemas de insomnio, llamado Hermann von Husen, experimentó favorablemente el fármaco consigo mismo, en el que está considerado como uno de los primeros ensayos clínicos como hipnótico del producto. No deja de ser curioso como, en tiempos pasados, los investigadores no tenían recelos en probar previamente los productos sobre sí mismos, o sobre sus colegas, antes de usarlos en los pacientes, tal y como también sucedió en los casos del litio y la clorpromazina, respectivamente².

Posteriormente, otro producto denominado “Fenobarbital” tuvo un importante lugar entre los numerosos barbitúricos que se desarrollaron⁶. Fue sintetizado por Hörlein en 1911, empleado como hipnótico por primera vez por Loewe, Juliusburger e Impens en 1912 y comercializado ese mismo año por los laboratorios Bayer con el nombre de Luminal^{3,4,5}. A la vez se descubrieron también las acciones antiepilépticas del fármaco, gracias a Alfred Hauptmann (1881-1948), un residente de Psiquiatría alemán que atendía a una serie de pacientes epilépticos los cuales, al convulsionar por la noche, no le permitían dormir adecuadamente. Con la intención de mejorar el sueño a estos pacientes, e indirectamente el suyo propio, les administró fenobarbital como hipnótico y observó que la incidencia

e intensidad de las crisis convulsivas en estos sujetos disminuía tanto de noche como de día. Esto permitió su uso como antiepiléptico y el alta de numerosos epilépticos ingresados en los manicomios^{1,3,4,5}.

Las curas de sueño

Si bien con el paso del tiempo las denominadas “Curas de sueño” mostraron un desfavorable balance entre eficacia-efectos secundarios y fueron abandonadas, su desarrollo puede entenderse como uno de los mayores esfuerzos de la Psiquiatría en el primer tercio del pasado siglo para frenar el avance de las psicosis, que conducían a ingresar de por vida a la mayor parte de estos pacientes en los manicomios². Los primeros intentos de utilizar la provocación de un sueño profundo en los pacientes, con objeto de tranquilizarles se deben al inglés Neil Macleod, obligado a ello hacia 1897 cuando fue requerido, desde Shanghai donde residía, para acudir en ayuda de una paciente que se encontraba en un hotel de Japón, presa de una agitación psicomotriz, probablemente maniforme. Macleod tenía experiencia en el tratamiento de deshabitación a la morfina y cocaína usando bromuro para provocar un sueño prolongado a estos pacientes, pero no en el tratamiento de las psicosis. Sin embargo, no tenía muchas opciones, así que, tras administrar a la paciente varias dosis de este fármaco, consiguió que se durmiera todo el viaje de vuelta hasta Shanghai, pero lo más sorprendente para él fue observar que, al despertar, la mujer no tenía síntomas de la enfermedad mental. Tras esta experiencia, Macleod comenzó a usar dicho tratamiento en las psicosis, denominando al mismo “sueño del bromuro”, incluso tuvo la oportunidad de volver a tratar a la misma paciente, de nuevo exitosamente, en una recaída de esta, dos años después del famoso viaje a Shanghai. Su método consistía en mantener a los sujetos en un estado de sueño profundo, entre cinco y nueve días, del que le semidespertaba varias veces al día, para que pudieran hacer sus necesidades en un orinal y beber un poco de leche. Aunque la técnica se divulgó entre sus colegas, poco después fue abandonada por la toxicidad del bromuro y los fallecimientos de varios pacientes. Sin embargo, parece que fue la primera vez en la historia de la Psiquiatría en la que un tratamiento farmacológico había

resultado capaz de aliviar los síntomas de las más graves enfermedades mentales^{1,2}. Jakob Klaesi (1883-1980), fue un psiquiatra suizo que llegó a ser profesor y Rector en la Universidad de Berna, así como director de su clínica psiquiátrica. Antes de esto, había comenzado a ejercer la medicina en 1912 y en 1920, a sus 37 años, era un psiquiatra de la famosa clínica universitaria Burghölzli de Zurich, donde trabajaron en diferentes años psiquiatras tan conocidos como K. Abraham, L. Biswanger, H. Rorschach, E. Minkowski, C. Von Monakow y A. Meyer. En la época de Klaesi la dirigía el no menos famoso profesor Eugen Bleuler, a quién se debe la difusión mundial del término “Esquizofrenia”³.

Profesionalmente la clínica era muy propicia a la investigación en psicoterapia, no solo por los médicos que allí trabajaron, sino también porque, en los años de nuestro autor y como se ha señalado, la psiquiatría farmacológica apenas ofrecía expectativas eficaces. Así que Klaesi tenía una buena formación psicodinámica (su tesis doctoral fue supervisada por el propio Carl Gustav Jung), no era un entusiasta de la farmacopea existente y buscaba mejorar, con técnicas hipnóticas, la comunicación entre el psicoterapeuta y los pacientes. Como anécdota, señalamos que se le conocía también como un “médico-poeta” y en opinión de Shorter², padecía una “personalidad manícodepresiva”, llegando a simpatizar con los nazis en la década de los 30’.

En 1915 un psiquiatra italiano llamado Giuseppe Epifanio, que trabajaba en Turín, había publicado un trabajo en una revista italiana de escasa difusión que, además, pasó desapercibido por publicarse en plena primera guerra mundial. Epifanio había administrado Luminal® durante cuatro días a una paciente de 19 años afecta de un trastorno bipolar. La paciente durmió profundamente durante varios días y se mantuvo en remisión durante los siguientes dos años^{1,4,5}. En 1920 Klaesi conocía el trabajo de otros colegas con el uso de barbitúricos en el tratamiento del “delirium tremens” y dirigía entonces la sala de mujeres de la clínica Burghölzli. Tenía ingresada a una brillante profesional de 39 años de edad, que se agitaba violentamente en el contexto de brotes psicóticos de años de evolución. Klaesi decidió pautarle una mezcla de dos barbitúricos, comercializada como Somnifen® por los labora-

torios Hoffmann-La Roche, con objeto de “desmontar las defensas psíquicas” de la mujer, induciéndola un sueño profundo, en dos períodos de 5-6 días cada uno, tras lo cual pudo establecer una conversación adecuada con la paciente, que recibió el alta meses después^{1,2,5}.

Klaesi lo probó en más pacientes y comunicó sus primeros resultados en 1920, en el marco de la 59ª Asamblea de la Sociedad Suiza de Psiquiatría, realizando en 1922 una publicación de 26 casos. Consolidó su técnica inyectando una premedicación de morfina y escopolamina y posteriormente el Somnifen® parenteral, durante al menos 7 días. Sus resultados mostraron una mejoría en los pacientes afectos de esquizofrenia entre el 25-33%, es decir, un 10% superior a las cifras de emisión espontánea de la enfermedad, cifradas entonces en torno al 15%, lo que le granjeó un gran éxito profesional, que le permitió extender su método a otras patologías psiquiátricas graves. Los pacientes permanecían en un estado narcoléptico continuo durante 16-20 horas al día, unas dos semanas consecutivas, despertándoles solo para comer y hacer sus necesidades^{1,2,4,5}.

No obstante, de los 26 pacientes publicados, tres habían muerto durante el estudio, debido a bronconeumonía o a hemorragias cardíacas, pero Klaesi consideró que los fallecimientos se debían a las malas condiciones físicas de los pacientes. Sin embargo, estos resultados estimularon un análisis más detallado por parte de otro psiquiatra suizo, llamado Max Müller (1894-1980) quien, en 1925, recopiló todos los casos tratados con Somnifen® hasta esa fecha y de un total de 310 pacientes, quince habían fallecido por las complicaciones del tratamiento. Pero lo peor era que los resultados clínicos no resultaban ser tan espectaculares como había mostrado Klaesi: en un 11% se encontró una mejoría marcada, en un 27% la mejoría fue leve y en el 56% no se apreció ningún cambio, lo que no implicaba diferencias muy relevantes respecto a las cifras de remisión espontánea^{4,5}. Müller publicó más tarde, en 1927, los resultados de su propia experiencia con Somnifen® y con otro barbitúrico comercializado como Dial®, falleciendo en su estudio dos pacientes tratados con el producto originalmente usado por Klaesi, y cifrando así la mortalidad del uso de Somni-

fen® en un 5%. Algún autor señaló que probablemente ésta elevada mortalidad era debida a una mala selección de los pacientes, porque el producto estaría contraindicado en sujetos afectados de ciertas patologías (tuberculosis, problemas hepáticos y renales, etc.)^{1-2,5}, pero, a pesar de esto, la investigación le granjeó a Müller la enemistad con Klaesi, quien vio cuestionada su técnica².

Más tarde, Hans W Maier (1882-1945), sucesor de Bleuler en la dirección de la de la clínica Burghölzli y en colaboración con Max Cloëtta (1868-1940) –un farmacólogo que había tenido un papel muy relevante en el desarrollo químico del Somnifen® y que, al decir de Shorter², influyó notablemente en Klaesi para que este continuase los trabajos de Epifanio–, buscaron fármacos mejor tolerados, con el objetivo de seguir investigando la técnica de Klaesi y finalmente sintetizaron un compuesto denominado Cloettal®, cuya administración era rectal. El fármaco fue utilizado en diversos países, incluida la Unión Soviética, nada menos que por Iván Pavlov, premio Nobel de Medicina en 1904 y padre del estudio de los reflejos condicionados en los perros^{4,5}. Siguieron existiendo algunas muertes por problemas respiratorios, pero, a pesar de todo, las “curas de sueño” se expandieron en la Psiquiatría mundial, incluidos los psiquiatras psicodinámicos, que confiaban en los postulados iniciales de Klaesi respecto a la transferencia de los pacientes bajo los efectos del fármaco. Insistimos en que debe tenerse en cuenta que, hasta el descubrimiento de la clorpromazina, en 1952, no hubo ningún tratamiento farmacológico realmente eficaz en las psicosis². Respecto a las técnicas no farmacológicas, había destacado transitoriamente en 1917 la Piretoterapia de von Jauregg, relativamente eficaz en el tratamiento de la sintomatología psiquiátrica de la “Parálisis general progresiva”, pero

no en las psicosis funcionales y no fue hasta el advenimiento de la terapia electroconvulsiva, en 1938, cuando pudo disponerse de un tratamiento adecuado para los pacientes, ya que ni los comas insulínicos de Sakel (1933), ni la terapia convulsivante con Cardiazol® de von Meduna (1934) ni, por supuesto, la lobotomía de Moniz y Freeman (1936), presentaron un buen balance eficacia/secundarismos en el tratamiento de estas enfermedades².

No obstante y al margen de las curas de sueño, el uso de los barbitúricos como hipnóticos, sedantes y antiepilépticos tuvo una gran expansión en los pacientes “neuróticos” hasta final de los años 60 del pasado siglo. Con el advenimiento primero del meprobamato y posteriormente de las benzodiazepinas, su empleo fue abandonándose. La toxicidad y el amplio número de suicidios con estos fármacos (uno de los suicidios más famosos fue el atribuido a la actriz Marilyn Monroe, pero fueron muchos otros los sucedidos³) los desplazaron finalmente del arsenal psiquiátrico, a medida que progresaron otras opciones². Finalmente, su uso quedó restringido al tratamiento en la epilepsia y aún hoy en día algunos de estos productos, como el propio Fenobarbital⁶, todavía se usan con estos fines.

Los autores no presentan conflictos de intereses en relación con el presente trabajo y garantizan que todos ellos han participado tanto en la búsqueda bibliográfica, como en la redacción y revisión del texto. Asimismo, declaran que el artículo no ha sido enviado a ninguna otra revista.

Contacto

Luís Pacheco • LUIS.PACHECOYANEZ@osakidetza.eus
Red de Salud Mental de Bizkaia • María Díaz de Haro 58 • 48010 Bilbao



Bibliografía

La confección de este trabajo debe mucho a los excelentes trabajos sobre la historia de los psicofármacos del equipo dirigido por los profesores Francisco Muñoz y Cecilio Álamo, en Madrid, cuya máxima expresión es su "Historia de la Psicofarmacología", publicada en nuestro país en 2006, en tres volúmenes y con un numeroso grupo de colaboradores internacionales.

1. López Muñoz F, Álamo C, Ucha Udabe R, Cuenca, E. *El papel histórico de los barbitúricos en las "curas de sueño" de los trastornos psicóticos y maníacos*. *Psiquiatr Biol* 2004; 11:242-51. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-psiquiatria-biologica-46-articulo-el-papel-historico-los-barbituricos-13069909>
2. Shorter E. *Historia de la Psiquiatría. Desde la época del manicomio a la era de la Fluoxetina*. Espluges de Llobregat (Barcelona): J&C Ediciones Médicas S.L. 1999.
3. López Muñoz F, Ucha Udabe R, Álamo González C. *Un siglo de barbitúricos en neurología*. *Rev Neurol* 2004; 39,8: 767-775. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2004428/eng>
4. López Muñoz F, Ucha-Udabe R, Álamo González C. *The history of barbiturates a century after their clinical introduction*. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2005; 1,4: 329-343. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/5288697_The_history_of_barbiturates_a_century_after_their_clinical_introduction
5. Ucha-Udabe R, López Muñoz F, Álamo C. *Sedantes e hipnóticos (II). El relevante papel histórico y farmacológico de los barbitúricos*. En: *Historia de la Psicofarmacología* (F. López-Muñoz y C. Alamo, Directores). Vol. II. Buenos Aires. Madrid: Médica Panamericana. 2006: 845-873.
6. Yasiri Z, Shorvon SD. *How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: The story of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years*. *Epilepsia*. 2012; 53 (Suppl.8), 26-39. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/epi.12026>

- Recibido: 12/6/2018.
- Aceptado: 28/11/2018.