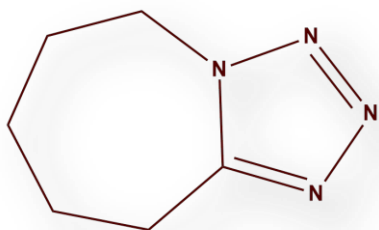


LA HISTORIA DEL CARDIAZOL

Durante los primeros años del siglo XX, la [sífilis](#) con afectación neurológica comenzó a



CARDIAZOL (METROZOL)

Pentametilen-tetrazol

6,7,8,9-Tetrahidro-5H-tetrazol[1,5a]azepina

ser tratada mediante la infección deliberada con el parásito de la malaria, procedimiento ideado por el psiquiatra austriaco [Julius](#)

[Wagner-Jauregg](#). Este

«tratamiento» (la indicación

inicial era la «[demencia](#)

[paralítica](#)»), que llegó a ser

conocido como «[malario-terapia](#)» recibió el reconocimiento de la Academia de ciencias de Suecia con la concesión del [Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 1927](#).

[Ha sido, hasta ahora, la única vez que el Premio Nobel ha sido concedido a un psiquiatra].

Muy poco tiempo después, la «malario-terapia» comenzó a utilizarse en pacientes con diagnóstico de [esquizofrenia](#) (*dementia praecox*, como se le denominaba antiguamente).

La idea había surgido de la observación de que los picos febriles calmaban a los pacientes esquizofrénicos muy agitados y agresivos. Los esquizofrénicos, tras ser deliberadamente infectados con malaria, sufrían intensas y periódicas crisis febriles que mejoraban drásticamente la sintomatología psicótica, principalmente los denominados síntomas «positivos» de la enfermedad (alucinaciones, agitación psicomotriz, agresividad, comportamientos delirantes). [Delirio es una perturbación del razonamiento. Es un síntoma característico de las psicosis, pero también de otras enfermedades, sobre todo cuando subyacen alteraciones metabólicas o fiebre muy elevada asociadas a procesos infecciosos o cánceres hematológicos].

Otra estrategia usada durante las primeras décadas del siglo XX fue la inducción del estado de coma mediante la administración de dosis elevadas de insulina (coma hipoglucémico). El paciente, inicialmente agitado, caía en un estado de coma del que se recuperaba tras la inyección intravenosa de glucosa, calmado y sosegado. Recordemos que la [insulina se había aislado en Canadá a comienzos de la década de 1920](#).

El coma hipoglucémico desencadenado mediante la administración de dosis elevadas de insulina también se empleó durante los primeros años de la década de 1930 para el

«tratamiento» del síndrome de abstinencia derivado de la adicción a la morfina y otros opiáceos. [Hoy día el principal antídoto para la intoxicación por opiáceos es la [Naloxona](#)].

Otro «tratamiento» de la esquizofrenia consistía en desencadenar en el enfermo esquizofrénico crisis convulsivas mediante la administración de sustancias analépticas, inicialmente alcanfor (una resina de origen natural); y, más adelante un potente estimulante cardíaco obtenido por síntesis química, *pentametilentetrazol* (*Cardiazol*). Los primeros resultados fueron publicados en 1934 por *Otto Pöetzl*, sucesor de *Wagner-Jauregg* como profesor de psiquiatría de la universidad de Viena. Estas prácticas terapéuticas se enfrentaron a muchas reticencias en amplios sectores de la psiquiatría centroeuropea, con excepción de Suiza donde se había ideado la narcolepsia narcótica en la década de 1920. [**Analéptico es cualquier sustancia que restaura un estado de conciencia disminuido**].

La terapia convulsiva usando *Cardiazol* convivió durante mucho tiempo con la inducción del coma hipoglucémico por insulina en el control de la sintomatología de los enfermos esquizofrénicos. La institución pública de *Müsingen*, bajo la dirección de *Müller*, en Suiza llegó a ser centro de referencia mundial de la inducción del coma hipoglucémico con insulina.

Los antecedentes del desencadenamiento provocado de crisis epilépticas con analépticos hay que buscarlos curso abajo del Danubio.

Algunos psiquiatras habían observado que las crisis epilépticas mejoraban los cuadros psicóticos.

En aquella época se creía que la esquizofrenia y la epilepsia eran patologías excluyentes, siendo una rareza que ambas coexistieran en un mismo paciente. *Gyula Nyiro* y *Jablonsky* habían dado a conocer, ya en el año 1929, que los pacientes psicóticos epilépticos mejoraban durante los periodos de frecuentes crisis. Diversos psiquiatras avalaban estas observaciones con descripciones de casos clínicos particulares. *Ladislaus von Meduna*, a la sazón en el Instituto de Investigación Cerebral de Budapest (Hungría), estudios histológicos *post-mortem* mediante, describió diferencias entre los cerebros de epilépticos y esquizofrénicos, auspiciando la creencia de cierta incompatibilidad entre ambas patologías. En base a estas observaciones, algunos pacientes esquizofrénicos recibieron trasfusiones de sangre procedente de

pacientes epilépticos. Los experimentos no dieron resultado alguno. Se intentó entonces el desencadenamiento de crisis epilépticas mediante una sustancia analéptica, alcanfor. Había precedentes históricos: ya a finales del siglo XVIII se había usado empíricamente el alcanfor para el control de la «locura». Estos experimentos quedaron relegados al olvido hasta comienzos del siglo XX.

El empleo del alcanfor era inconsistente y extremadamente peligroso. Una sustancia con propiedades analépticas desarrollada por laboratorios *Knoll* como estimulante cardíaco sustituyó al alcanfor. Se trataba de *pentametilentetrazol* (*Cardiazol* en Europa; *Metrozol* en Estados Unidos). Sus efectos eran más predecibles que los del alcanfor. *Cardiazol* era hidrosoluble. De ello derivaban dos ventajas: posibilidad de formularse para administración intravenosa; y su rápida eliminación por vía renal, por lo que no se acumulaba, limitando su toxicidad. Muy pronto se publicaron numerosos trabajos en lengua alemana dando cuenta del empleo de *Cardiazol* en pacientes esquizofrénicos.

Algunos psiquiatras asociaban *Cardiazol* (inductor de convulsiones) e insulina (inductor de coma hipoglucémico) para *maximizar* los efectos. El tratamiento asociativo (*Cardiazol* e insulina en una misma sesión) fue objeto de gran interés en el «Congreso Internacional sobre el *Cardiazol*, coma insulínico y tratamiento del sueño profundo», desarrollado en el año 1937 (*Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie*).

La psiquiatría británica se hallaba bastante atrasada en relación a las prácticas centroeuropeas. En Reino Unido continuaba vigente la Ley de Pobres promulgada en 1834 (*Poor Act*) que regulaba el internamiento, casi reclusión, de los enfermos mentales en lúgubres instituciones victorianas.

El [hospital Maudsley](#), situado en el sur de Londres, fue paradigmático de la aceptación del modelo progresista de la psiquiatría alemana, que vinculaba la atención de los enfermos mentales a hospitales universitarios. Esta política relativamente progresista llegó a coexistir, al menos al principio, con el régimen impuesto tras la llegada al poder del Partido Obrero Nacional Socialista, tras el nombramiento de *Adolf Hitler* como canciller. No obstante, las prácticas eugenésicas terminaron por imponerse también en el ámbito de la psiquiatría germánica. Los tratamientos clínicos en la psiquiatría no aspiraban a controlar la enfermedad, sino que su objetivo se dirigía a mejorar el «comportamiento», y consiguientemente la aceptación, social de los enfermos mentales.

En aquellos años se tenía la convicción de que la prevalencia de la enfermedad mental iba en aumento, con el riesgo consiguiente de «degeneración social». Las prácticas eugenésicas se fundamentaron en una errónea interpretación del denominado neodarwinismo social, junto con las políticas maltusianas. [*Thomas Malthus, economista y clérigo anglicano, se considera padre de la demografía científica. Publicó varios libros, el más famoso «Ensayo sobre el Principio de Población», en 1798*]. [*Charles R. Darwin (1809-1882) propuso la teoría de la evolución, mediante su texto «El Origen de las especies»*].

Dos trabajos publicados en la revista británica *The Lancet* el 17 de julio de 1937 daban cuenta que la primera institución británica que empleó la inducción del coma por insulina fue [West Ham Sanatorium](#), en *Essex*. Tras la formación de psiquiatras británicos en los centros de referencia de Europa central, el número de hospitales británicos que utilizaron estas prácticas aumentó notablemente.

El método de inducción de coma hipoglucémico por inyección de insulina sufrió graves restricciones al comenzar la [Segunda Guerra Mundial](#). De un lado, un gran número de profesionales fueron adscritos a la Oficina de Guerra; y, además, las restricciones de azúcar (necesarias como medicación «de rescate» en el método de la insulina) restringieron la utilización de esta técnica.

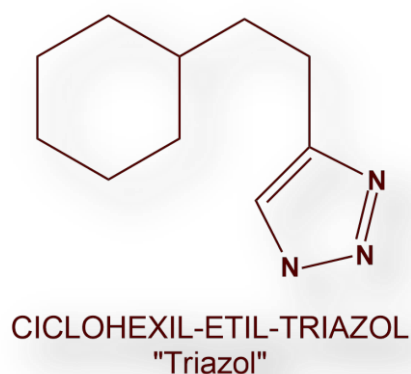
La guerra obligó a cambiar hacia el uso del *Cardiazol* como «tratamiento» de la esquizofrenia, junto a una práctica, hoy desechada, la [lobotomía](#) (o leucotomía) desarrollada por el neurólogo portugués [Egas Moniz](#).

La descripción del procedimiento del *Cardiazol* nos resulta hoy bastante espeluznante: la aguja de una jeringuilla, conteniendo *Cardiazol*, debía empujarse unos 2 centímetros dentro de una vena de suficiente calibre a fin de evitar extravasaciones que derivaban en necrosis tisular. Al cabo de un tiempo breve, interminable para el paciente, su piel mudaba de color, quedando rígido e inmóvil. Tras una tos o, más comúnmente un grito, el paciente comenzaba a convulsionar.

Las contracciones eran tónicas (contracciones musculares sostenidas). Al igual que con el [electrochoque](#) (véase más adelante), había que amordazar al enfermo para evitar que sufriese una dislocación mandibular durante la convulsión. La incontinencia era frecuente. Finalmente el paciente caía en un sueño comatoso.

La dosis óptima de *Cardiazol* se estimaba por «ensayo y error», si bien este último resultó fatal en algunas ocasiones.

Cardiazol se formulaba a concentraciones del 10%, al objeto de prevenir la esclerosis de las venas que, no obstante, terminaban por obliterarse tras la aplicación de varias sesiones.



Una alternativa al *Cardiazol* fue el *ciclohexiletiltriazol*, registrado como «*Triazol*» por su fabricante, el laboratorio alemán *Boehringer*. El primer uso de esta sustancia se produjo en [Cane Hill Hospital](#), en 1938, experimento llevado a cabo por *Willi Mayer-Gross* y *Alexander Walk*. [El término «*Triazol*», está escrito con mayúscula, para diferenciarlo del término polisémico *triazol*, con minúscula, referido a una

estructura química heterocíclica].

La terapia convulsiva con *Cardiazol* y «*Triazol*» fue objeto de 11 publicaciones entre los años 1937 y 1939 en la revista médica británica *The Lancet*.

Aun cuando los fundamentos teóricos acerca de la eficacia de estos fármacos era motivo de controversia, apenas existía discrepancia en lo que respecta a los resultados clínicos. El principal problema con estas sustancias analépticas eran las frecuentes recaídas tras una mejoría inicial.

En ausencia de un mecanismo de acción conocido, la validez para la continuación de esas prácticas médicas se debilitó progresivamente, sobre todo en el control de los síntomas «positivos» de la esquizofrenia.

En este contexto surgió la terapia de [electrochoque](#), no solo para el tratamiento de la esquizofrenia sino para los pacientes profundamente deprimidos («melancolía involutiva» o «melancolía perpetua», como se denominaba en la época).

La disparidad en los resultados de estas terapias se atribuyó a discrepancias diagnósticas. El estupor y la catatonía eran patognomónicos tanto de la esquizofrenia (*dementia praecox*) como de la «melancolía involutiva» (enfermedad depresiva grave, en la denominación actual).

[Según el *Oxford Medical Dictionary*, estupor se define como un estado mental próximo a la inconsciencia con aparente inactividad mental y reducida capacidad de respuesta a estímulos].

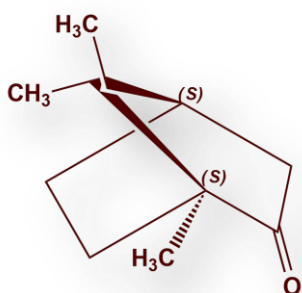
[Catatonía es un estado en que la persona permanece muda, cercana al estupor o adoptando

posturas bizarras, con una característica denominada *flexibilitas cerea*, en la que se puede mover un miembro de la persona, y el afectado lo mantiene en esa posición durante horas. La catatonía todavía se observa en países subdesarrollados].

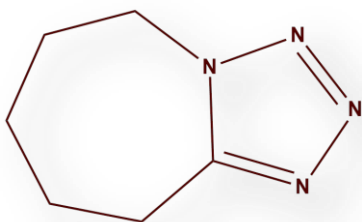
En comparación con el tratamiento con insulina (mortalidad del 1,3%, según datos de 1940), el procedimiento con *Cardiazol* (y «*Triazol*») se consideraba relativamente

seguro (diez fallecimientos de 3.531 casos tratados) [datos publicados en 1939].

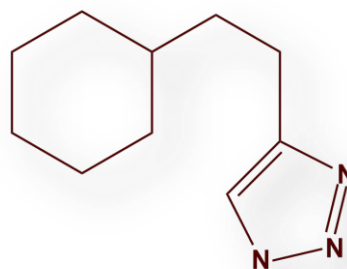
Un problema no anticipado fue un aumento de la incidencia de [tuberculosis](#), entonces casi endémica en las instituciones mentales (manicomios).



Alcanfor
(2S,5S)-2,5-dimetilciclohexanona



CARDIAZOL (METROZOL)
Pentametileno-tetrazol
6,7,8,9-Tetrahidro-5H-tetrazol[1,5a]azepina



CICLOHEXIL-ETIL-TRIAZOL
"Triazol"

Por otra parte, un riesgo inherente a la terapia convulsiva con analépticos

(alcanfor primero, *Cardiazol* y «*Triazol*» más tarde) era la posibilidad de convertir al paciente en epiléptico cuando se administraban dosis elevadas o bien varias dosis repetidas. Además, cuando se optaba por la inyección intramuscular, la absorción era bastante inconsistente; y, asimismo los resultados logrados.

Las convulsiones causaban gran tensión del sistema músculo-articular. Esta tensión podía derivar en dislocaciones e incluso fracturas óseas. A ello contribuía la pobreza de [vitamina D](#), tanto por la falta de exposición solar debido al internamiento, como por la pobreza de las dietas que recibían los enfermos. Para reducir el riesgo de fracturas y dislocaciones durante la aplicación de la técnica, se administraba [curare](#), un relajante muscular ya conocido por su empleo como veneno en las flechas usadas por algunas tribus amazónicas.

El curare ya se usaba en niños con parálisis cerebral. En aquella época el curare se adquiría a proveedores de Ecuador. Un grave inconveniente con esta sustancia era el estrecho «margen terapéutico» (escasa diferencia entre las dosis terapéuticas y tóxicas). Las dificultades de obtención y el bajo «índice terapéutico» fueron determinantes para que su empleo fuese muy limitado.

Otro efecto adverso del uso de *Cardiazol* (y «*Triazol*») fue de tipo neurológico: la amnesia, más o menos prolongada. Los estudios histológicos en las necropsias no mostraban diferencias aparentes que pudiesen explicar este efecto. Los clínicos de la época referían la amnesia como irrelevante en personas de condición humilde, y mucho más significativas en aquellas con formación académica. ¡Prejuicios de otros tiempos! En cualquier caso se recomendó no realizar más de 20 sesiones con cualquiera de las dos sustancias analépticas.

Un aspecto particularmente desagradable de la terapia convulsiva desencadenada con *Cardiazol* era el intenso temor experimentado por los pacientes durante el tiempo que transcurría entre la inyección y el inicio de la convulsión. Mientras los pacientes lo describían como horrífico, los psiquiatras lo catalogan con el eufemismo de «muy desagradable». Algún psiquiatra se sometió a la técnica para conocer en carne propia las sensaciones referidas por los pacientes. Uno de los casos descritos (*Gillespie, 1939*) no recuerda aprehensión durante el intervalo entre la inyección y la pérdida de conciencia, pero dejó constancia que pasó el resto del día con una sensación muy desagradable, dolor de cabeza, náuseas y malestar general.

Cuando pasaba el efecto del *Cardiazol*, los pacientes retornaban a su estado agresivo, agitado, rechazando nuevas inyecciones. Cuando se aplicaban dosis «sub-convulsivas» el enfermo caía en lo que se definía en la época como un «estado crepuscular de confusión» que perduraba durante varias horas.

La opinión de los enfermos no se tenía en cuenta, al fin y al cabo se los estigmatizaba como «locos». Existen descripciones dramáticas en las que algunos enfermos pasaban de la súplica y el llanto, a la agresividad e incluso el intento de suicidio para evitar la inyección. A fin de solventar estas situaciones, se administraba medicación la noche anterior, desde *Hioscina* (*Escopolamina*) hasta *Morfina* a fin de calmarles y lograr, sino su colaboración, al menos una actitud pasiva. Estas escenas forman parte del imaginario que todos tenemos de los más lúgubres manicomios de otros tiempos. Se daba alguna situación en la que el paciente era anestesiado completamente.

En este escenario el *Cardiazol* fue sustituido progresivamente por «*Triazol*», mejor tolerado. Hubo algunas experiencias en las que se empleó *picrotoxina*, una sustancia extraída de las semillas de una planta neozelandesa, muy conocida por su toxicidad. [En la actualidad se extrae del arbusto trepador *Anamirta cocculus*, en Malabar, denominación geográfica de la costa occidental de India cerca del Mar Árabe].

En aquellos años la esquizofrenia era la cenicienta de la psiquiatría, todavía determinada por la escuela psicoanalítica. Recordemos que *Sigmund Freud* falleció exiliado en Londres en el año 1939, tras emigrar desde su Viena natal debido a su condición de judío.

En el mundo anglosajón tuvieron escaso predicamento las técnicas psicoanalíticas que tanta implantación lograron en Centroeuropa. Los tratamientos de choque con sustancias analépticas (*Cardiazol*, «*Triazol*») conseguían resultados espectaculares en relación al psicoanálisis. Ello contribuyó a introducir la convicción de que la esquizofrenia era una enfermedad física (orgánica), dado que su sintomatología se podía «controlar» con sustancias químicas. Se escribió que *los psicoanalíticos se quedan arremolinados en sus propios vapores mefíticos, pues, ¿cómo pueden explicar el hecho de que el monstruo de la esquizofrenia, impermeable a sus armamentos etéreos, se disuelven fácilmente en unas gotas de solución química?*

ELECTROSHOCK

[Ugo Cerletti](#), profesor de Neurología y Psiquiatría en la universidad de Roma, experimentaba un tratamiento de las crisis epilépticas mediante la aplicación controlada de descargas eléctricas en el cráneo.

Lucio Bini, asistente de *Ugo Cerletti*, consideró la posibilidad de usar esta técnica ([electrochoque](#)) en el tratamiento de enfermos esquizofrénicos. Los primeros ensayos se llevaron a cabo en perros: se les colocaban electrodos en la boca y el ano. Los primeros ensayos causaron la muerte de los animales por electrocución. Tal proceder trataba de evitar la aplicación de descargas eléctricas a través del cerebro.

El 18 de abril de 1938 se aplicó el electrochoque por primera vez en un ser humano. El infortunado fue un vagabundo llevado por la policía a un centro psiquiátrico. Este hombre sufría alucinaciones. Se aplicó una corriente eléctrica de intensidad creciente hasta que se desencadenó un cuadro epileptiforme. Tras once sesiones, el sujeto dejó de

tener alucinaciones. Y los médicos catalogaron rápidamente el tratamiento como un éxito.

La técnica se conoce como «terapia electro-convulsiva» o ECT, de su acrónimo en inglés. El desencadenamiento de convulsiones mediante la aplicación de descargas eléctricas ofrecía algunas ventajas en relación a la inducción mediante sustancias químicas. No se requería inyección intravenosa. Además, no existía el terrorífico intervalo de tiempo entre la inyección y la aparición de la convulsión tónica. En la terapia electro-convulsiva el paciente queda inconsciente casi de modo inmediato a recibir la descarga eléctrica.

Una figura clave en la implantación de la «terapia electro-convulsiva» fue el psiquiatra alemán *Lothar Kalinowsky*, quien había trabajado junto a *Ugo Cerletti*. La política de anti-semitismo le había obligado a establecerse en París, donde continuó sus estudios. Al comenzar la Segunda Guerra Mundial debió abandonar Francia, instalándose temporalmente en Reino Unido, de donde también se vio impelido a huir a Estados Unidos. Allí contribuyó a generalizar el uso de la técnica del electrochoque.

Muy pronto la «terapia electro-convulsiva» comenzó a aplicarse a enfermos profundamente deprimidos (melancólicos se decía entonces), así como a enfermos maníacos. La aplicación a pacientes esquizofrénicos fue perdiendo vigor, a pesar de que estos enfermos ocupaban gran parte de las camas de los hospitales psiquiátricos. Una de las ventajas era que, a diferencia de la inducción farmacológica de las convulsiones, el electrochoque se podía usar en un medio ambulatorio (extra-hospitalario). Las fracturas, uno de los riesgos más temidos con el uso de *Cardiazol* (y «*Triazol*»), debido a que el paciente se hallaba en extrema tensión, eran muy poco frecuentes con la terapia eléctrica, si bien una secuela frecuente era un pronunciado y prolongado dolor de cabeza.

Durante la década de 1940 la «terapia electro-convulsiva» se afianzó en el tratamiento de los desórdenes afectivos (melancolía y manía), manteniéndose la inducción convulsiva con *Cardiazol* para los pacientes esquizofrénicos, sobre todo cuando el paciente se hallaba catatónico. El empleo de *Cardiazol* se siguió recomendando en estados de aguda confusión, agitación o excitación acompañado de gran inquietud motora. En muchas ocasiones el *Cardiazol* era la segunda elección, siendo la primera la «terapia electro-convulsiva».

Todavía a mediados de 1950, un artículo de la revista británica *The Lancet* recomendaba el uso del *Cardiazol* en pacientes esquizofrénicos refractarios al ya entonces disponible primer medicamento para el control de la enfermedad, la [Clorpromacina](#) (*Largactil*®). Este medicamento había surgido incidentalmente de una investigación sobre antihistamínicos usados en protocolos anestésicos. La *Clorpromacina* inauguró la psicofarmacología. Todo cambió desde entonces. El uso de analépticos (*Cardiazol* y «*Triazol*») quedó relegado a los libros de historia de la medicina. Sin embargo, la «terapia electro-convulsiva» mantiene su vigencia, considerándose adecuada en determinadas situaciones, que van desde el control de grave sintomatología psiquiátrica durante el embarazo, a su uso en pacientes que no consiguen un control adecuado con los psicofármacos.

La psiquiatría es una de las áreas de la medicina más reticentes al método científico. El empirismo continúa siendo muy influyente en la práctica moderna, no obstante la implantación de estudios clínicos estandarizados para la evaluación de los nuevos fármacos, y la reevaluación de los más antiguos, que fueron introducidos en la praxis médica sin apenas estudios con validación estadística de los resultados.

Los diagnósticos psiquiátricos son constructos muy influidos por variaciones en la perspectiva clínica. En cierta manera la psiquiatría se ha somatizado. Las viejas y obsoletas prácticas en el campo de la psiquiatría sirvieron para modelar y modular los criterios diagnósticos. Es una práctica relativamente habitual en la medicina en general, con especial énfasis en el área de las enfermedades mentales. Se conceptualiza la enfermedad alrededor de la acción terapéutica.

La terapia con *Cardiazol* se considera en la actualidad una técnica cruel. Pero su aplicación se debe contextualizar en un entorno social muy distinto, no solo con respecto a lo éticamente tolerable, sino acerca de la aceptación sociológica del enfermo mental. No se llegó nunca a descifrar el mecanismo de acción de esas sustancias analépticas. La creencia de incompatibilidad entre esquizofrenia y epilepsia fue la base teórica en que se fundamentó dicha práctica. Considerada errónea más tarde, hoy día está recuperando cierto aval de certidumbre. Las convicciones científicas son en demasiadas ocasiones muy volátiles. Así acaeció con el concepto del *ego*, un criterio psicoanalítico, hoy desacreditado, que sin embargo se ha integrado en el lenguaje cotidiano.

El uso de *Cardiazol* en algunas situaciones que hoy día nos resultan incomprensibles, tales como la corrección de «hábitos defectuosos», podría haber tenido el efecto de cambiar la conducta de algunos «pacientes» para evitar las sesiones «terapéuticas» que se aplicaban, no pocas veces bajo criterios de «inadaptación social». Algunos psiquiatras llegaron a tildarla de tortura medieval. Las consideraciones éticas actuales harían inaceptable este procedimiento.

Estas prácticas, hoy obsoletas (inducción del coma hipoglucémico con inyecciones de insulina, desencadenamiento de crisis epilépticas con sustancias analépticas, lobotomía) fueron empíricamente beneficiosas en situaciones extremas, liberando a muchos enfermos de situaciones de profunda desesperación.

Zaragoza, a 14 de septiembre de 2017

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Zaragoza