

Apuntes históricos sobre el descubrimiento de los fármacos autorizados en el tratamiento del Trastorno Bipolar (TB).

Francisco López-Muñoz^{1,2}, Cecilio Álamo³, Cristina Zaragozá-Arnaez⁴.

¹ Facultad de Salud, Universidad Camilo José Cela, Madrid.

² Unidad de Neuropsicofarmacología, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid.

³ Departamento de Ciencias Biomédicas (Área de Farmacología), Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Madrid.

⁴ Departamento de Ciencias Biomédicas (Área de Farmacología), Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Madrid.

La historia del tratamiento del TB basada hasta mediados del siglo XX en los sedantes, da un giro radical con la introducción del litio por su eficacia en las fases maníaca depresiva y en la profilaxis. Tanto algunos agentes anticonvulsivantes como los antipsicóticos atípicos son un apoyo importante para algunos pacientes que no toleran o no responden al litio.

RESUMEN

Este artículo revisa la historia del tratamiento farmacológico del TB, desde los primeros agentes sedantes inespecíficos introducidos en el siglo XIX y principios del siglo XX, como los alcaloides de las solanáceas, los bromuros y los barbitúricos, hasta los experimentos de Cade con el litio y el inicio de la llamada “revolución de la psicofarmacología” en la década de 1950. También se describen los procesos de desarrollo e investigación clínica que posibilitaron la introducción terapéutica de los agentes farmacológicos disponibles en la actualidad para el abordaje del TB, en sus diferentes fases y manifestaciones: sales de litio, el ácido valproico, la carbamazepina, los nuevos fármacos antiepilépticos, básicamente la lamotrigina, y los agentes antipsicóticos atípicos.

ABSTRACT

In this paper, the authors review the history of the pharmacological treatment of bipolar disorder, from the first nonspecific sedative agents introduced in the 19th and early 20th century, such as solanaceae alkaloids, bromides and barbiturates, to John Cade's experiments with lithium and the beginning of the so-called “Psychopharmacological Revolution” in the 1950s. We also describe the clinical studies and development processes, enabling the therapeutic introduction of pharmacological agents currently available for the treatment of bipolar disorder in its different phases and manifestations: lithium salts, valproic acid, carbamazepine, new antiepileptic drugs, basically lamotrigine, and atypical antipsychotic agents.

INTRODUCCIÓN

El TB es una patología mental conocida desde la Antigüedad que tiene su origen en el concepto de “manía”, del griego que significa “locura” o “frenesí”. Hipócrates, ya calificaba a la manía como una variedad de enfermedad mental y el término aparece en *La Ilíada* para hacer referencia a la ira no contenida de Aquiles contra Agamenón.

Durante el siglo XIX la manía estuvo muy vinculada a las psicosis y Philippe Pinel (1818), más conocido por liberar a los pacientes mentales de sus cadenas, representado brillantemente en el cuadro de Ch. Muller, en el caso de los alienados de Bicêtre, y en el de T. Robert-Fleury, en el de las locas de Salpêtrière, distinguió una manía con estados delirantes y otra no delirante. A mediados del XIX, Jacques-Joseph Moreau de Tours postuló que la “locura” era una alteración estructural del cerebro. Emil Kraepelin, a finales de este siglo, acuña el concepto de psicosis maniaco-depresiva y desvincula este trastorno de la denominada *dementia praecox* (esquizofrenia). En la década de 1950, Karl Leonhard introdujo el concepto de polaridad, que cuajó en los criterios diagnósticos DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) de la *American Psychiatric Association* (APA, 1994), diferenciando pacientes unipolares, solo con depresión, y pacientes bipolares, que presentaban obligatoriamente al menos un episodio maníaco o hipomaníaco.

Históricamente, el TB ha sufrido cierto “abandono científico” respecto a otros trastornos mentales, debido al escaso conocimiento de su etiopatogenia y a la limitación terapéutica a las sales de litio hasta mediados de 1990. Sin embargo, el TB es una patología grave con una alta morbi/mortalidad, y una sintomatología compleja con episodios depresivos que se alternan con eutimia y con la aparición de al menos un episodio de manía (TB tipo I) o hipomanía (TB tipo II),

“el TB, supone una carga importante para el paciente, la familia y la sociedad, que está catalogado por la OMS entre las 10 primeras causas de discapacidad”

Además, el TB, supone una carga importante para el paciente, la familia y la sociedad, que está catalogado por la OMS entre las 10 primeras causas de discapacidad. El tratamiento del TB es fundamental para evitar complicaciones, entre las que se encuentra el suicidio (25-50% con intentos de suicidio), una alta mortalidad por causas médicas, abuso de sustancias y alcohol, una frecuente comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y la cronificación que conlleva una enorme carga económica (1; 2).

ANTECEDENTES TERAPÉUTICOS ANTES DE LA ERA PSICOFARMACOLÓGICA

Antes de la introducción clínica de las sales de litio, los sedantes constituyeron el eje principal del tratamiento farmacológico de los cuadros maníacos. Durante la segunda mitad del siglo XIX, los alcaloides fueron los agentes más empleados como sedantes, empleándose alcaloides del opio y hachís, cuyos efectos fueron estudiados en profundidad por Moreau de Tours en 1845. Sin embargo, el mayor éxito en el ámbito de la psiquiatría lo tuvieron los alcaloides de la *solanaceae*, como el hiosciamus, cuyas propiedades sedativas e hipnóticas fueron descritas por el farmacólogo vienés Karl Schroff, en 1868. Por su parte, los químicos de E. Merck (Darmstadt, Alemania) aislaron en 1839 la hiosciamina. Este alcaloide estaba presente en numerosos cócteles administrados a finales del XIX en las instituciones psiquiátricas. En 1880, Albert Ladenburg aisló la hioscina (denominada escopolamina en Norteamérica), ingrediente muy utilizado en los cócteles psiquiátricos, como el famoso Hyoscine CoA, con morfina y atropina, que se administraba a pacientes maníacos muy excitados (3).

La química sintética, otro hito del siglo XIX, permitió sintetizar sustancias no existentes en la naturaleza dotadas de actividad biológica. El primer psicofármaco sintetizado fue el hidrato de cloral, por Justus von Liebig en 1832, que fue evaluado como hipnótico en 1869 por el farmacólogo Mathias Otto Liebreich. Muy pronto, el

hidrato de cloral sustituyó a la morfina y a los alcaloides de las solanáceas, debido a que no necesitaba ser inyectado, por lo que fue el primer fármaco que facilitó el tratamiento domiciliario, sin necesidad de ingreso del paciente.

El bromo fue aislado en 1826 por Antoine Balard, un farmacéutico francés, empleándose como sustituto del yodo como aditivo alimentario. Pronto se observó que las sales de bromo producían sedación (“*invresse bromurique*”) por lo que se usaron como antiepilépticos. En la segunda mitad del siglo XIX, Sir Charles Locock, internista londinense y obstetra de la reina Victoria, popularizó a los bromuros como sedantes utilizándose para controlar los estados de agitación de los pacientes psicóticos, maníacos, melancólicos y fóbicos, lo que favoreció su amplia introducción en los asilos y manicomios europeos hasta los primeros años del siglo XX.

“los agentes más empleados en la primera mitad del siglo XX en los pacientes maníacos fueron los barbitúricos”

A principios del siglo XX se incorporaron al arsenal terapéutico nuevas sustancias sedativas, como la codeína, la papaverina, el cloroformo, el cloral en jarabe, el paraldehído, el ácido carbámico o el ácido hidrociánico. Antes de la década de los 50 del siglo XX, se introdujeron algunos preparados químicos, como el dinitrito succínico, el nitrito malónico o el ácido láctico, aunque con resultados insatisfactorios, con la excepción del difenilhidantoinato sódico (Dilantin®), tuvo cierto éxito en cuadros de excitación maniaca (4).

Pero sin lugar a dudas, los agentes más empleados en la primera mitad del siglo XX en los pacientes maníacos fueron los barbitúricos. El ácido barbitúrico fue sintetizado en 1863 por el químico Adolf von Baeyer (Fig. 1), premio Nobel de química en 1905. En 1882 Max Konrad y Max Guth Zeit sintetizaron el barbital (ácido dietil-barbitúrico) que en 1903 fue el primer barbitúrico introducido como hipnótico en Alemania por la compañía Bayer & Comp. (Elberfeld), con el nombre de Veronal®. El Premio Nobel Emil Fischer, discípulo de von Baeyer, y el médico Joseph von Mering

participaron en el hallazgo (Fig. 2). Según una anécdota el nombre se debe a que von Mering tomó una dosis del medicamento en un tren y despertó al llegar a la ciudad de Verona (Italia). Este barbitúrico calmaba a los pacientes maníacos y era un gran inductor del sueño en sujetos con insomnio. De los más de 2500 barbitúricos sintetizados, 50 de ellos se introdujeron en el mercado. El fenobarbital, comercializado en 1912 por la compañía Bayer con el nombre de Luminal®, tenía una acción farmacológica más prologada, por lo que se usó como antimaníaco, ansiolítico y anticonvulsivante. Otros barbitúricos, de acción corta e intermedia (secobarbital, amobarbital, pentobarbital), fueron empleados ampliamente como hipnóticos hasta la llegada de las benzodiazepinas (5).

Las propiedades hipnóticas de algunos barbitúricos fueron aplicadas al tratamiento de pacientes psicóticos y maníacos, gracias a la inducción de un estado de sueño profundo y prolongado. El pionero de estas técnicas fue el psiquiatra italiano Giuseppe Epifanio, en 1915 en Turín, pero su publicación no trascendió al publicarse en una revista italiana durante la Gran Guerra. La gloria por las “curas de sueño” se la llevó Jakob Klaesi, psiquiatra de la Clínica Universitaria de Zurich, (Fig. 3), que las propuso en 1920 y tuvieron un gran predicamento en la época. Las curas de sueño se basaban en una premedicación a base de morfina y escopolamina y la administración posterior, por vía intravenosa o subcutánea, del denominado Somnifen® (Fig. 3), una mezcla de barbitúricos preparados por la firma suiza Hoffmann-LaRoche (Basilea). En 1934 Cloetta y Maier propusieron otra mezcla, que era aplicada por vía rectal, denominada Cloetta o Cloettal, que contenía barbitúricos, hidrato de amilo, alcohol, hidrato de cloral, digitalina, paraldehído y efedrina, fue también muy empleada. Las indicaciones principales de las “curas de sueño” fueron las excitaciones maníacas y las depresiones agitadas, aunque también fueron ensayadas en la esquizofrenia, pero con resultados menos satisfactorios (1).

EL LITIO COMO AGENTE ANTIMANÍACO

El litio (del griego “*lithos*”, piedra) es el fármaco más sencillo, desde el punto de vista químico, de los utilizados en terapéutica psiquiátrica, ya que se trata del metal más ligero existente en la naturaleza. La distribución de este metal, en pequeñas cantidades, es muy amplia, habiéndose detectado en el agua marina, en el agua de ríos y manantiales, en órganos de distintos animales, en los restos de muchas plantas e, incluso, en meteoritos. Además, es el primer fármaco reconocido con actividad intraneuronal y su papel fisiológico es a día de hoy un misterio (6).

Aunque los grandes autores clásicos griegos, romanos y árabes no mencionaron específicamente al litio en sus obras médicas, el uso de aguas alcalinas para el tratamiento de la enfermedad mental conocida con el nombre de “manía” data de la época de Caelius Aurelianus, en el siglo V que escribió: “*utendum quoque naturalibus aquis, ut sunt nitrosae*” (“deben utilizarse aguas naturales, tales como las de manantiales alcalinos”). Los suecos Johann August Arfwedson y Jöns Jakob Berzelius aislaron en 1817 este metal alcalino a partir del mineral “petalita”, al que denominaron litión tras su incorporación a la terapéutica, para el tratamiento de distintas patologías, tanto de tipo orgánico (la gota y el cáncer, por ejemplo), como de tipo neurológico (epilepsia)(7).

Por otra parte, en EE. UU. se popularizó, con contundentes reclamos publicitarios, la “toma de aguas litiadas, como “la Buffalo Lithia Water” (“el mejor remedio natural para el exceso de ácido úrico en la sangre”), la Tedyffrin Water (“cura la dispepsia, el reumatismo, la enfermedad de Bright y disuelve las piedras de la vejiga”) o la Manadnock Lithia Spring Water (“la más maravillosa agua litiada de manantial conocida en el mundo”). En Wisconsin se comercializó una cerveza elaborada con agua litiada (Lithia Beer). La publicidad de estas aguas se basaba en que eran remedios inocuos y eficaces para el tratamiento de los trastornos nerviosos, en todas sus formas.

“El litio es el primer fármaco reconocido con actividad intraneuronal y su papel fisiológico es a día de hoy un misterio”

Sin embargo, a finales de la primera década del siglo XX, se produce el declive de su consumo debido al conocimiento público de que estos productos sólo contenían trazas espectroscópicas de litio y, sobre todo, a los primeros casos de intoxicación de pacientes cardiacos, descritos en *The Practitioner* en 1907, como consecuencia de su uso crónico. Pese a ello, en 1929, Charles Leiper Grigg (Howdy Corporación, St. Louis, Missouri) inventó el “7UP Lithiated Lemon Soda”, con el reclamo publicitario de “an abundance of energy, enthusiasm, a clear complexion and shining eyes”. Este refresco mantuvo el litio en su composición hasta la década de 1940, aunque desde 1936 solo se denominaba 7UP (2).

En el proceso de incorporación del litio a la terapéutica farmacológica jugó un importante papel el auge de la teoría denominada “diátesis del ácido úrico” (8), propuesta por Sir Alfred B. Garrod. En 1859, Alexander Ure, cirujano del Western Ophthalmic Institution (London), lograba disolver una serie de cálculos vesicales en una solución de carbonato de litio (7). Casi al mismo tiempo, Garrod pudo comprobar, en cadáveres de pacientes afectados de gota, que tras la introducción de las falanges que poseían depósitos de ácido úrico en soluciones de carbonato de litio este precipitaba, por lo que se pensó que podrían ser eficaces en el tratamiento de los cálculos renales, del reumatismo y la gota, siendo utilizado ampliamente en estas patologías. De hecho, el litio se ha estado utilizando extraoficialmente hasta la década de 1970 en el tratamiento de la gota en el Reino Unido (9).

Curiosamente, se hipotetizó que los trastornos mentales podrían estar relacionados con niveles elevados de uratos, “gota que afecta a la cabeza” y “manía gotosa”, por lo que se recomendaba el tratamiento con litio (7), hecho que, al menos de forma puntual, se extendió a otros trastornos psiquiátricos. Así, William Hammond (Bellevue Hospital in New York) empleó bromuro de litio en el tratamiento de la manía aguda, aunque no supo discernir si los efectos observados se debían al

bromuro o al litio. El médico internista danés Carl G. Lange (University of Copenhagen) afirmaba, en 1886, que el uso de una mezcla que contenía litio era capaz de prevenir la denominada “depresión periódica”. Por otro lado, en las Islas Británicas, mucho antes, Sir John Floyer, en su libro *History of Cold Bathing* (1722), describe el éxito obtenido en un caso de manía con un tratamiento a base aguas litiadas. Sin embargo, todos estos hechos pasaron completamente desapercibidos durante muchos años, hasta que en 1927 David M.R. Culbreth postuló la utilidad del bromuro de litio en el tratamiento de la epilepsia, dando más trascendencia al bromuro, más sedativo e hipnótico, que al litio (2;7). No obstante, sería a finales de la década de 1940 cuando las sales de litio abrieron definitivamente la puerta de la terapéutica psicofarmacológica de las enfermedades mentales.

La perspicacia de John F. Cade abre las puertas de la psicofarmacología al litio

En 1949 el azar y la perspicacia observadora del psiquiatra australiano John F. Cade, a la sazón Superintendente en el Repatriation Mental Hospital de Bundoora (Victoria, Australia), fueron fundamentales en la introducción del litio en el arsenal psicofarmacológico (10) (Fig. 4). Cade había constatado que los pacientes con hipertiroidismo exhibían una sintomatología maniaca, mientras que los hipotiroideos tenían manifestaciones clínicas similares a los de fase depresiva (11). Ante esta similitud, Cade diseñó una serie de interesantes estudios de experimentación animal, inyectando orina concentrada de pacientes maniacos a cobayas por vía intraperitoneal, provocando en algunos animales movimientos convulsivos, prolongada inconsciencia e incluso la muerte. Estos experimentos hicieron pensar a Cade que la orina de estos pacientes contenía alguna sustancia tóxica. En un principio, creyó de esta sustancia podría ser la urea. Sin embargo, observó que la orina de pacientes maniacos era notablemente más tóxica, aun cuando la

cantidad de urea era similar, lo que le hizo pensar que debería existir otra sustancia tóxica, como el ácido úrico.

Debido a la mala solubilidad del ácido úrico, Cade administró a los animales urato de litio, una sal mucho más soluble que el ácido comprobando, con sorpresa, que la inyección de urato de litio al 0,5% protegía a los animales de los fenómenos convulsivos observados con la solución de urea al 8%, permitiendo una supervivencia completa. Estas observaciones animaron a Cade a investigar los efectos de la administración exclusiva del carbonato de litio en los cobayas observando que, a las dos horas de su administración, los animales entraban en letargia, que se revertía dos horas más tarde (7).

Los resultados de estos estudios hicieron pensar a Cade en el posible beneficio que ciertos pacientes maniacos podrían experimentar con la administración de estas sales de litio. Sin embargo, bajo el principio hipocrático de *primum non nocere*, se autoadministró citrato de litio con objeto de valorar su seguridad. Los resultados fueron satisfactorios por lo que, el 29 de marzo de 1948, administró a un varón de 54 años, el Sr. W.B., afecto de un estado de excitación maniaca con 5 años de evolución, 1200 mg de citrato de litio, tres veces al día. Al cabo de 5 días fue evidente la mejoría del paciente, que abandonó el Hospital 4 meses después, con un tratamiento ambulatorio diario de 300 mg de carbonato de litio, dos veces al día, sal que originaba menos náuseas que el citrato. La recuperación fue tan intensa que el paciente volvió a desempeñar el mismo trabajo que realizaba antes de su ingreso hospitalario. Cade observó los mismos resultados en otros 9 pacientes, obteniendo las mejores respuestas en individuos muy excitados. También fueron estudiados los efectos del litio en 6 pacientes con esquizofrenia, con algún componente de agitación, y en 3 pacientes con depresión melancólica crónica. Los resultados de estos estudios fueron publicados en 1949, en un artículo de la revista *The Medical Journal of Australia*, titulado “*Lithium Salts in the Treatment of*

Psychotic Excitement" (Fig. 4) (12). Esta publicación es considerada por muchos autores como el punto de arranque de la denominada "revolución de la farmacología psiquiátrica" (13).

Sin embargo, a pesar de las interesantes perspectivas que apuntaba el trabajo de Cade, las sales de litio no llegaron a ser ampliamente utilizadas en psiquiatría hasta mediados de la década de 1960. Este retraso se debió, entre otros motivos, al gran auge de los fármacos neurolépticos, así como al gran número de intoxicaciones mortales ocurridas en US, a finales de la década de 1940, cuando se comercializaron estas sales como sustituto de la sal sódica en pacientes afectados de cardiopatías (14). A ello hay que sumar la desconfianza de los psiquiatras ante una sustancia tan simple propuesta para tratar una enfermedad tan compleja como el TB, que además era eficaz tanto frente a la manía como frente a la depresión. Por otra parte, la falta de interés comercial por parte de la Industria Farmacéutica al ser una sustancia natural, no patentable, barata y fácil de obtener. Asimismo, los resultados negativos de algunos ensayos clínicos, mal diseñados metodológicamente, junto a la necesidad de monitorizar la litemia por motivos de seguridad, minimizaron el interés por esta sustancia. En cualquier caso, el desinterés por el litio fue tal que en la prestigiosa obra *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, en su edición de 1960, se afirmaba: "El litio no tiene aplicaciones terapéuticas... El único interés farmacológico del litio reside en el hecho de que es un ion tóxico" (2).

El desánimo por el litio afectó también a Cade que, en 1970, manifestó descorazonado que "no era probable que llamara la atención el descubrimiento realizado por un psiquiatra desconocido, sin formación en investigación, en un pequeño hospital de crónicos con técnicas primitivas y un equipo insignificante" apuntando además que "en marzo de 1949, el litio fue efectivamente excomulgado como herramienta terapéutica, al menos en Estados Unidos". Cade abandonó sus

estudios con el litio y se dedicó a estudiar los efectos psicotrópicos de otros metales alcalinos, como el rubidio y el cesio (15).

La rehabilitación farmacológica y reconocimiento oficial de la eficacia antimaniaca del litio

Sin embargo, no todas las opiniones y experiencias fueron negativas y la comunicación de Cade atrajo la atención de otros investigadores australianos (16) que profundizaron en las aportaciones de este autor. Especial contribución al renacimiento del litio fue la aportación del psiquiatra danés Mogens Schou (Fig.5), que tenía familiares afectados de TB que, con su equipo de la ciudad de Aarhus, fundamentalmente su colega Poul Christian Baastrup (Fig. 5), pusieron en marcha con este fármaco los primeros ensayos clínicos aleatorizados de la historia de la psiquiatría. Este fenómeno fue definido por Cade como "rehabilitación farmacológica del litio". El primero de ellos fue un estudio cruzado, controlado con placebo, que confirmó las observaciones de Cade ya que, de los 30 pacientes con manía típica incluidos, 12 (40%) mostraron respuesta clínica significativa con litio y un deterioro con placebo. Otros 15 pacientes mostraron una mejoría, aunque podría deberse a una remisión natural (17).

Samuel Gershon (University of Melbourne, Australia) que trabajó con John Cade antes de emigrar a US., convenció a numerosos psiquiatras norteamericanos de la eficacia terapéutica del litio y publicó el primer artículo sobre litio y manía en EE. UU. (18). Este autor con Gordon F.S. Johnson (University of Sydney, Australia) en 1968, publicaron el primer ensayo clínico prospectivo, doble-ciego y controlado, que comparó el litio con la clorpromazina en una muestra total de 41 pacientes en los que obtuvieron una remisión completa o casi completa en el 78% de los pacientes maníacos tratados con 1,5 – 2 g / día de litio al cabo de 8 días, frente a sólo el 36% de los que recibieron clorpromazina. Posteriormente, Gershon junto con Baron Shopsin, publicaría la que, con el tiempo, se convertiría en la "biblia" del tratamiento

"La publicación "Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement" es considerada por muchos autores como el punto de arranque de la denominada "revolución de la farmacología psiquiátrica"

farmacológico con sales de litio (*Lithium: its role in psychiatric research and treatment*, 1973), lo que contribuyó en gran medida a la rehabilitación del litio (2).

A finales de la década de 1960, la *Veterans Administration* y los *National Institutes of Mental Health* pusieron en marcha varios ensayos clínicos que cambiaron espectacularmente la actitud de los médicos norteamericanos frente al litio. Simultáneamente, el conflicto surgido entre las autoridades sanitarias y algunos psiquiatras, abanderados por Paul H. Blachly, Profesor de Psiquiatría de la Universidad de Oregon, por la utilización terapéutica de las sales de litio, se decantó a favor de los psiquiatras gracias a un agresivo artículo publicado en la revista *Psychiatric Opinion*, titulado “*FDA vs. Physician: Does the Physician Have a Moral Obligation to Civil Disobedience?*”, en el que concluía que los médicos deberían tener la obligación moral de rebelarse contra las autoridades sanitarias, cuando éstas, como ocurría en el caso del litio, restringían enormemente sus derechos de prescripción (19). La presión popular, junto a la base de evidencia de los ensayos clínicos realizados, condicionó que, finalmente, la FDA aprobara este fármaco en 1970, 21 años después del clásico artículo de Cade (2).

Las sales de litio y la prevención de recurrencias de episodios maníacos

Constatada la eficacia antimaniaca del litio, durante la segunda mitad de la década de 1960 se comenzó a estudiar también los efectos profilácticos del litio en la prevención de recurrencias de episodios maníacos (20). Diversos autores comprobaron que las sales de litio eran capaces de disminuir el número de episodios maníacos y la duración de los mismos a la vez que disminuía la gravedad de los episodios, así como el tiempo de hospitalización (2).

Sin embargo, el efecto profiláctico del litio en el trastorno maniaco-depresivo, como sucedió con el efecto antimaniaco, también fue muy objetado durante la segunda

mitad de la década de 1960. En 1968, la prestigiosa revista “*The Lancet*” publicó el artículo “*Prophylactic lithium, another therapeutic myth?. An examination of the evidence to date*” que dio lugar a la denominada “polémica anglo-danesa” que se decantó a favor de los daneses gracias al estudio controlado con placebo y de diseño aleatorizado, con un seguimiento de 5 meses, no observándose ninguna recaída en los pacientes del grupo tratado con litio y un 54% en el grupo placebo (20). El valor de estos estudios no sólo radica en que demostraron la eficacia del litio como profiláctico, sino que, como apuntan Noguera y Sáiz (1996), supusieron una auténtica innovación en el diseño metodológico de los ensayos clínicos en psiquiatría (14).

VALPROATO COMO ESTABILIZADOR DEL HUMOR

El ácido valproico es una molécula alifática altamente lipofílica, sintetizada por Beverly S. Burton en EE. UU., después de la Segunda Guerra Mundial que, se usaba comúnmente como diluyente para solubilizar otros fármacos. En 1963, en el Laboratoire Berthier en Grenoble, Carraz estudió la actividad anticonvulsivante de una serie de Kelinas, derivadas de la Visnaga, empleando ácido valproico como diluyente. El autor observó que las kelinas carecían de una actividad anticonvulsiva dosis dependiente, pero por pura serendipia (2) observaron que esta se debía al ácido valproico usado como diluyente (21).

Los psiquiatras franceses Lambert y sus colaboradores observaron que la valpromida (Depamide®), un derivado del ácido valproico anticonvulsivante, presentaba además propiedades sedativas y psicotrópicas, con menor rigidez mental, desaparición de las tendencias depresivas y efectos estabilizadores del estado de ánimo en pacientes bipolares (21; 22). Posteriormente se descubrió en Alemania que la valpromida presentaba también propiedades antimaniacas (21).

“estudio controlado con placebo y de diseño aleatorizado, con un seguimiento de 5 meses, no observándose ninguna recaída en los pacientes del grupo tratado con litio y un 54% en el grupo placebo”

Gran acogida por la psiquiatría americana del valproato tras la aprobación por la FDA como antimaníaco.

Aunque el valproato, en diferentes preparaciones, estuvo presente en EE. UU. desde 1983, su aprobación por la FDA como antimaníaco no se produjo hasta el año 1995, tras un importante y estricto ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en 179 pacientes con Manía aguda. Este estudio, que fue apoyado por Abbot Pharmaceutical Company, Illinois, EE. UU., propietarios de la patente del divalproex sódico, puso de manifiesto que tanto el divalproex como el litio fueron significativamente más eficaces que el placebo en la reducción de los síntomas de la manía aguda, no existiendo diferencias entre ambos principios activos (23). Esta aprobación junto a una amplia promoción comercial disparó, entre 1994 y 1997, el número de prescripciones de divalproex sódico en EE. UU., a expensas de una disminución de las de litio. A finales de los años 1990, la aparición de efectos adversos problemáticos del valproato, junto al auge de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento antimaníaco, así como presentar menor eficacia antisuicida y en la prevención de las recaídas que el litio, frenó las prescripciones de divalproex en Norteamérica (2; 24).

CARBAMAZEPINA COMO ANTIMANÍACO

La carbamazepina fue sintetizada en los laboratorios de J.R. Geigy, en Basilea, Suiza, por Walter Schindler y se desarrolló en clínica como antiepiléptico y en el tratamiento de cuadros de dolor paroxístico, en la década de 1960 (2).

A principios de la década de 1970, en contra de lo que sucedía en otras partes del mundo, la psiquiatría japonesa estaba en proceso de institucionalización hospitalaria y la mayoría de pacientes ingresados en estas instituciones, entre ellos muchos pacientes epilépticos, eran tratados por los psiquiatras, en lugar de los neurólogos. Puesto que el litio no estaba disponible

en Japón los pacientes con trastornos maniacodepresivos eran tratados con otros agentes. El hecho de que la carbamazepina tuviera propiedades sedantes estimuló su uso en pacientes maníacos en sustitución de los barbitúricos. H. Takezaki y M. Hanaoka (1971) (25) en Tottori, Japón, informaron sobre su primera serie clínica de ensayos farmacológicos con carbamazepina en pacientes maniacodepresivos, lo que abrió las puertas para su uso por otros investigadores, especialmente el grupo de Teruo Okuma (26).

Esta información llega a Occidente, pero no es valorada por considerar que la eficacia de carbamazepina era similar a la de 250 mg de clorpromazina y a esta dosis, en épocas en las que los neurolepticos se usaban en "megadosis", el antipsicótico se comportaba como un placebo (26). Hasta el año 1978, en el que los psiquiatras estadounidenses, James Ballenger y Robert Post del NIMH publicaron su trabajo (27), la carbamazepina no fue rehabilitada, además de en la manía, en una amplia gama de enfermedades mentales (21).

NUEVOS ANTIEPILÉPTICOS EN EL TB

Los avances terapéuticos del TB con litio, valproato y carbamazepina son incuestionables. Sin embargo, estos agentes presentan una serie de limitaciones como la refractariedad de algunos pacientes y frecuentes problemas de tolerabilidad. Además, tanto el litio como la carbamazepina o el valproato son más eficaces corrigiendo la fase maníaca que la depresiva y los cuadros de ciclación rápida y de manía mixta (disfórica) responden mal al tratamiento. Por estos motivos, se pensó que otros agentes antiepilépticos, además del valproato y la carbamazepina, con un mejor perfil de efectos secundarios, interacciones, toxicidad y teratogenicidad (28), pudieran ser de utilidad en el tratamiento de los TB. El interés comercial jugó también un importante papel en el desarrollo de nuevos antiepilépticos como fármacos de utilidad en el tratamiento de los TB, un mercado claramente emergente en las últimas décadas.

Lamotrigina en la prevención de episodios depresivos del TB

La lamotrigina fue el primer “antiepiléptico de nueva generación” en ser estudiado en el TB. La lamotrigina fue sintetizada a principios de la década de 1980 en Wellcome Research Laboratories (Beckenham, Kent, England) en el marco de un programa de desarrollo de nuevos agentes antiepilépticos a través de supuestos mecanismos “antifolatos”. Entre estos compuestos, la lamotrigina estaba dotada de gran actividad anticonvulsivante, sin efecto antifólico, y fue aprobada en 1990 como antiepiléptico, detectándose que este agente ocasionaba una mejoría del humor y de la capacidad de comunicación en los pacientes tratados.

El primer autor que aportó datos sobre la eficacia de lamotrigina en el TB fue Richard H. Weisler (University of North Carolina Chapel Hill School of Medicine at Chapel Hill, NC, US) en el año 1994. En los dos años siguientes se publicaron varios artículos con casos clínicos en pacientes bipolares refractarios, con episodios depresivos manifiestos, y/o cicladores rápidos (2), realizándose un estudio abierto en pacientes con TB, con buenos resultados sobre la sintomatología depresiva y con buena tolerabilidad. Con estos resultados la compañía GSK puso en marcha un ambicioso programa de ensayos en fase III controlados y bajo metodología dobleciego, en el que se enrolaron 2400 pacientes de 4 continentes. Con este programa se comprobó que los mejores resultados con lamotrigina se obtuvieron en estudios de profilaxis de recaídas en pacientes con TB, especialmente en pacientes con predominio de fases depresivas, siendo incluso superior al litio en la prevención de estas fases (29). Estos resultados confirmaron el perfil característicamente antidepresivo de la lamotrigina como eutimizante, a diferencia de los fármacos disponibles hasta ese momento con mayor eficacia antimaniáca (2).

Otros agentes antiepilépticos modernos

La gabapentina fue uno de los primeros antiepilépticos de tercera generación en ser estudiados en el TB. Su eficacia en la manía, basada en estudios abiertos no se vio confirmada en los ensayos clínicos controlados que fueron negativos. Sin embargo, la gabapentina podría ser un fármaco interesante como potenciador de otros eutimizantes en casos con un componente de ansiedad importante (2).

El topiramato fue sintetizado por McNeil Pharmaceuticals (Fort Washington, Pennsylvania, US) y enfocado como un hipoglucemiante, al ser un derivado de la fructosa. Su pobre potencial antidiabético, hizo que fuera evaluado en diversos modelos animales de distintas enfermedades, comprobándose su eficacia anticonvulsiva en ratas. Algunos estudios abiertos sugerían que podía ser un fármaco eficaz en el tratamiento del TB, hecho que no se vio corroborado en los ensayos clínicos controlados en pacientes maníacos (2).

Con respecto a la tiagabina, existen pocos datos relevantes respecto a su acción en el TB, aunque un estudio realizado en el contexto de la Stanley Foundation Bipolar Network, indicaba que su potencia eutimizante era escasa o nula, con cierto riesgo de inducción de convulsiones (2).

La oxcarbazepina, desarrollada en los años 1970, es un derivado de la carbamazepina con menor potencial de discrasias sanguíneas y de interacciones farmacológicas. En la actualidad es una opción razonable en el tratamiento de pacientes bipolares que no responden a los tratamientos establecidos, pero son precisos más ensayos clínicos para confirmar sus posibilidades en el tratamiento de mantenimiento como eutimizante (2).

Con respecto al levetiracetam, pregabalina, retigabina o zonisamida, los datos publicados en pacientes con TB son muy limitados, aunque se están evaluando sus propiedades como eutimizantes (2).

AGENTES ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN EL TB

Desde el año 1973 existe la aprobación por la FDA de la clorpromazina para el tratamiento de los episodios maníacos del TB. Su eficacia en la manía aguda ha sido comprobada, tanto en monoterapia como en combinación con sales de litio, mediante ensayos clínicos controlados. Sin embargo, su uso se vio limitado por su mala tolerabilidad y sobre todo por el desarrollo de los nuevos antipsicóticos atípicos.

La risperidona, de amplio uso en la esquizofrenia, aportó datos contrastados de su superior seguridad sobre los neurolépticos convencionales, especialmente en lo relativo a efectos extrapiramidales, lo que abrió las puertas a su introducción, al igual que la de otros antipsicóticos atípicos, en el tratamiento del TB (30). Sin embargo, aunque el exacto mecanismo de la eficacia de los antipsicóticos atípicos en el TB no se conoce, parece claro que este tipo de fármacos poseen un efecto antimaniaco específico independientemente de la presencia de psicosis comórbida o del grado de sedación inducida por el agente (2).

La olanzapina fue el primer atípico aprobado en la manía aguda (FDA, 2000) gracias a un programa de 6 estudios doble ciego, publicados entre 1999 y 2003, que evaluaron la su eficacia frente a placebo, divalproex y haloperidol. En estos y posteriores estudios la eficacia de olanzapina en la manía aguda fue superior al placebo, valproato y al litio (31).

Además, la olanzapina, asociada a la fluoxetina (2003), la quetiapina (2008) y la lurasidona (2013) han sido autorizadas en el tratamiento de los episodios depresivos del TB. Probablemente, esta puede ser la razón por la que los artículos científicos sobre el empleo de antipsicóticos atípicos en el tratamiento del TB trastorno bipolar han aumentado repentinamente y exponencialmente (2).

El tratamiento de la depresión bipolar parece ser el talón de Aquiles del tratamiento de los TB. Muchas son las alternativas para tratar la fase maniaca, pero tratar la depresión bipolar es más complejo y requiere aproximaciones terapéuticas diferentes a la depresión unipolar (2). Las propiedades antidepressivas de algunos antipsicóticos atípicos podrían deberse a su capacidad de modular los 3 sistemas monoaminérgicos (noradrenérgico, serotoninérgico y dopaminérgico), implicados en el tratamiento fisiopatológico de la depresión. En el caso de la quetiapina, su metabolito activo norquetiapina facilita la transmisión serotoninérgica, al comportarse como agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, además de comportarse como un inhibidor potente del transportador de noradrenalina, lo que aumenta el funcionalismo noradrenérgico (2; 32).

La olanzapina está autorizada por la FDA en el tratamiento de la depresión bipolar en terapia de combinación con fluoxetina. El primer antipsicótico atípico que obtuvo la autorización de la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar en monoterapia fue la quetiapina, en base a un programa de ensayos clínicos desarrollados por AstraZeneca (London, UK), que demostró ser significativamente superior al placebo en la reducción total de la sintomatología depresiva, desde la primera semana de tratamiento (2).

Lurasidona fue el primer antipsicótico atípico cuya eficacia en el TB se estudió en exclusividad en el tratamiento de la fase depresiva. Lurasidona presenta afinidad receptorial como agonista del receptor 5-HT_{1A} y antagonista del receptor 5-HT₇, siendo eficaz en modelos animales de depresión aguda y crónica y disminuyendo la sintomatología afectiva en los estudios de eficacia como antiesquizofrénica. Con esta motivación, Sunovion Pharmaceuticals, Inc. (Marlborough, Massachusetts, US) puso en marcha en 2009 el programa de ensayos clínicos "PREVAIL" (*Program to Evaluate the Antidepressant Impact of Lurasidone*) obteniendo resultados positivos, tanto en monoterapia como en tratamiento

“El tratamiento de la depresión bipolar parece ser el talón de Aquiles del tratamiento de los TB. Muchas son las alternativas para tratar la fase maniaca, pero tratar la depresión bipolar es más complejo”

de combinación con litio o valproato en pacientes adultos diagnosticados de depresión bipolar (DSM-IV-TR), lo que permitió su aprobación por la FDA (2013), para el tratamiento de los episodios depresivos de pacientes bipolares tipo I (33).

CONCLUSIONES

Las consecuencias de la introducción de los primeros psicofármacos, neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, en la década de 1950, han sido múltiples, y las sales de litio jugaron un papel fundamental (2). En el plano meramente científico, contribuyeron a postular las primeras hipótesis biológicas sobre la génesis de las enfermedades mentales, dando lugar al nacimiento de la denominada “psiquiatría biológica”. En el plano nosológico, la introducción de estos fármacos contribuyó al diseño de unos nuevos criterios diagnósticos mucho más estrechos, caracterizados, en gran medida, por una previsible y homogénea respuesta al tratamiento. También la metodología en investigación clínica se benefició de la aparición de estos fármacos, destacando en este punto las sales de litio, con la aparición de los ensayos clínicos multicéntricos, doble-ciego, cruzados, aleatorizados, así como el desarrollo de un gran número de escalas genéricas y específicas para la evaluación de cambios psicopatológicos. El litio contribuyó de forma decisiva en todo este proceso.

Además, otra de las aportaciones trascendentes, desde la perspectiva histórica, de la introducción clínica del litio y los primeros neurolépticos se sitúa en el plano asistencial, con el progresivo fenómeno de “desinstitucionalización” de la psiquiatría, hechos ambos que han mitigado el componente de estigmatización que acompañaba a la asistencia psiquiátrica. En este sentido, los primeros psicofármacos no solo permitieron la salida de los pacientes del hospital psiquiátrico, sino su reintegración social, en algunos casos de forma total. Algunos datos dan fe del impacto asistencial de la introducción de estos agentes. Durante la primera mitad del

siglo XX, el número de pacientes ingresados en hospitales psiquiátricos en Estados Unidos se incrementó alarmantemente, desde 150.000 hasta 500.000 enfermos. Sin embargo, desde 1955, fecha en la que ciertos psicofármacos (neurolépticos y sales de litio, sobre todo) comenzaron a utilizarse de forma importante, la tasa de hospitalizaciones se invirtió, y en 1975 el número de ingresados descendió hasta 200.000. Otro ejemplo se obtiene de los beneficios económicos que el litio aportó a la comunidad debidos básicamente a ahorros en los costes de hospitalización.

Aún hoy, casi setenta años después del trabajo de Cade, las sales de litio, con las precauciones propias de un fármaco de moderado carácter tóxico (control de la litemia, básicamente), constituyen el tratamiento de primera elección de las fases maníacas de los trastornos afectivos bipolares, así como herramientas profilácticas indispensables en la prevención de episodios cíclicos de la enfermedad maníacodepresiva. Incluso la “historia negra de la toxicidad del litio” debería ser revisada (9), pues mientras el índice de muertes achacables directamente al litio se sitúa en 14 por millón de prescripciones, este ratio es mucho mayor en el caso de algunos antidepresivos tricíclicos (50 en el caso de dotiepina, 46,5 en el caso de amitriptilina o 11,1 con clomipramina). En cualquier caso, la importancia y la trascendencia del litio en la terapéutica psiquiátrica queda reflejada en la enorme cantidad de publicaciones científicas sobre este agente, que alcanzaron las 9500 en los 33 años posteriores al clásico trabajo de Cade (2).

En la actualidad, los psiquiatras disponen de un arsenal terapéutico de 13 fármacos distintos autorizados por las agencias reguladoras para el abordaje de los diferentes episodios agudos del TB y la prevención de recaídas, y aunque el proceso que inició John Cade con el descubrimiento del efecto antimaniaco de las sales de litio hace 70 años aún no ha concluido, y existen amplios aspectos de mejora, el tratamiento farmacológico del

“la “historia negra de la toxicidad del litio” debería ser revisada (9), pues mientras el índice de muertes achacables directamente al litio se sitúa en 14 por millón de prescripciones, este ratio es mucho mayor en el caso de algunos antidepresivos tricíclicos”

TB se ha consolidado como una parte sustancial de la historia de la psicofarmacología. Pero esta historia continúa escribiéndose con nuevos actores como son los agentes antiepilépticos y los antipsicóticos, fundamentalmente los atípicos.

Tabla I. Fechas clave en la historia del tratamiento farmacológico del TB.

1817	Aislamiento del litio (Arwedson y Berzelius)	1970	Demostración de las propiedades profilácticas del litio en la psicosis maniaco-depresiva (Schou) Aprobación del uso clínico del litio por la FDA (Estados Unidos)
1832	Síntesis del hidrato de cloral (von Liebig)	1971	Utilización de la carbamazepina como regulador del humor (Takezaki y Hanaoka)
1857	Introducción de los bromuros como hipnótico-sedantes (Locock)	1973	Aprobación de la clorpromazina en el tratamiento de episodios maniacos (FDA) Publicación del libro <i>Lithium: its role in psychiatric research and treatment</i> (Gershon y Yuwiler)
1863	Síntesis de los barbitúricos (von Baeyer)	1978	Aprobación de las sales de litio para la prevención de episodios maniacos / depresivos (FDA) Primer estudio de los efectos antimaniacos de la carbamazepina en Occidente (Ballenger y Post)
1868	Descripción de las propiedades sedativas-hipnóticas de los alcaloides de las solanáceas (Schroff)	1994	Primer ensayo controlado con divalproex en manía (Bowden) Primera publicación sobre la eficacia de lamotrigina en el TB (Weisler)
1869	Uso del hidrato de cloral como hipnótico (Liebreich)	1995	Aprobación del ácido valproico como fármaco antimaniaco (FDA)
1870	Uso del hidrato de cloral en pacientes maniacos (Elstun)	1999	Primer ensayo controlado de olanzapina en episodios maniacos (Tohen)
1880	Aislamiento de la hioscina o escopolamina (Ladenburg)	2000	Aprobación de olanzapina en el TB (FDA)
1881	Síntesis del ácido valproico (Burton)	2003	Aprobación de risperidona en el TB (FDA) Aprobación de la combinación olanzapina-fluoxetina en episodios depresivos del TB (FDA) Primeros ensayos controlados de lamotrigina en profilaxis de recaídas en TB (Bowden y Calabrese) Aprobación de lamotrigina para la prevención de episodios depresivos del TB (FDA)
1903	Introducción del barbitol en medicina (Fisher y von Mehring)	2004	Aprobación de la slow-release carbamazepine para el tratamiento de la manía (FDA) Aprobación de quetiapina, ziprasidona y aripiprazol en el TB (FDA) Aprobación de olanzapina para la prevención de nuevos episodios del TB (FDA)
1912	Comercialización del fenobarbital	2005	Aprobación de aripiprazol para la prevención de nuevos episodios del TB (FDA)
1915	Introducción de las curas de sueño barbitúricas (Epifanio)	2007	Aprobación de quetiapina para la prevención de nuevos episodios del TB (FDA)
1920	Aplicación de las "curas de sueño" con morfina y escopolamina (Klaesi)	2008	Aprobación de quetiapina en episodios depresivos del TB (FDA)
1943	Introducción de la prometazina en psiquiatría, para el tratamiento de cuadros maniacos (Daumézón)	2009	Aprobación de asenapina en el TB (FDA) Aprobación de risperidona y ziprasidona para la prevención de nuevos episodios del TB (FDA)
1949	Introducción del litio en el manejo de cuadros maniacos y esquizofrénicos (Cade)	2013	Aprobación de lurasidona en episodios depresivos del TB (FDA)
1954	Primer ensayo clínico controlado con litio en pacientes maniacos (Schou)	2015	Aprobación de cariprazine en el TB (FDA)
1957	II Congreso Mundial de Psiquiatría (Zurich): primera clasificación de los psicofármacos (Delay) Symposium Internacional sobre Drogas Psicótropas (Milán): primera reunión científica específica sobre psicofármacos		
1958	Fundación del Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum		
1960	Confirmación del efecto profiláctico de las sales de litio en los episodios maniacos (Schou)		
1961	Síntesis de la carbamazepina (Schindler) Fundación del American College of Neuropsychopharmacology		
1963	Descubrimiento del efecto anticonvulsivante del ácido valproico (Carraz)		
1966	Primeros datos sobre el efecto antimaniaco del ácido valproico (Lambert) Primer estudio sistemático sobre la eficacia del litio en US (Wharton y Fieve)		

Hasta el descubrimiento del efecto antimaniaco del litio, las herramientas farmacológicas empleadas en clínica tenían una eficacia muy limitada. Sin embargo, durante la primera mitad del siglo XX comenzaron a introducirse los primeros fármacos empleados sistemáticamente en el tratamiento de los pacientes maniacos, destacando entre ellos los barbitúricos. Durante la década de 1950 se confirmó la eficacia antimaniaca de las sales de litio y a finales de la década de 1960 se demostró por fin, en Europa, que el litio era eficaz en la profilaxis de los episodios maniacodepresivos del TB (Baastrup and Schou, 1967). Sin embargo, la Food and Drugs Administration (FDA) de US no llegó a autorizar este fármaco para su indicación antimaniaca hasta 1970 (Shen, 2004) y para su indicación como tratamiento de mantenimiento/profiláctico de los episodios maniacodepresivos hasta 1978. Veinte años más tarde, el ácido valproico, un agente anticonvulsivante, fue aprobado por la FDA para su indicación antimaniaca, en 1995. De forma paralela al ácido valproico, se desarrolló la carbamazepina, otro antiepiléptico, para su uso en el tratamiento de los pacientes con TB, que ha sido autorizada por numerosas agencias reguladoras de múltiples países y goza de una buena aceptación por parte de los psiquiatras en todo el mundo. Por último, a partir del año 2000 se han autorizado por la FDA diferentes fármacos antipsicóticos atípicos (AADs) para la indicación antimaniaca (olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, etc.) o antidepresiva (quetiapina, lurasidona), y la lamotrigina, un agente antiepiléptico moderno, para la prevención de los episodios depresivos del TB. La Tabla I muestra los hitos históricos más importantes en relación con el tratamiento farmacológico del TB. En cualquier caso, hay que mencionar que el tratamiento farmacológico del TB es complejo y existen pautas de tratamiento para sus distintas fases: episodios maniacos, episodios depresivos y de mantenimiento. En este sentido, la polifarmacia con medicamentos de grupos terapéuticos diferentes y distintos mecanismos de acción es más la norma que la excepción.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Muñoz, F.; Alamo, 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, 242–251.
2. López-Muñoz, F.; Shen, W.W.; D'Ocon, P.; Romero, A.; Alamo C.: A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2143
3. López-Muñoz, F.; Alamo, C.; Cuenca, E. Historia de la Psicofarmacología. In *Tratado de Psiquiatría*, 2nd ed.; Vallejo, J., Leal, C., Eds.; Ars Medica: Barcelona, Spain, 2010; Volume 2, pp. 2031–2061.
4. Kalinowsky, L.B.; Hoch, P.H. *Tratamientos Por Choque, Psicocirugía Y otros Tratamientos Somáticos en Psiquiatría*; Científico-Médica: Barcelona, Spain, 1953
5. Ucha-Udabe, R.; López-Muñoz, F.; Alamo, C. Sedatives and Hypnotics (II): The Relevant Historical and Pharmacological Role of the Barbiturates. In *History of Psychopharmacology (Volume 2). The Revolution of Psychopharmacology: The Discovery and Development of Psychoactive Drugs*; López-Muñoz, F., Alamo, C., Domino, E.F., Eds.; NPP Books: Arlington, TX, USA, 2014; pp. 235–260.
6. Cuenca, E.; Alamo, C.; López-Muñoz, F. Mecanismo de acción de las sales de litio. In *Clínica de Litio. Teoría y Práctica*; Alvarez, E., Pérez, J., Pérez, V., Eds.; Publicaciones Permanyer: Barcelona, Spain, 2000; pp. 11–30.
7. Johnson, G.F.S. Mood Stabilizers (I). Discovering of Antimanic Properties of Lithium Salts. In *History of Psychopharmacology (Volume 2). The Revolution of Psychopharmacology: The Discovery and Development of Psychoactive Drugs*; López-Muñoz, F., Alamo, C., Domino, E.F., Eds.; NPP Books: Arlington, TX, USA, 2014; pp. 161–168.
8. El-Mallakh, R.S.; Jefferson, J.W. Prethymoleptic use of lithium. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156, 129.
9. Moncrieff, J. Lithium: Evidence reconsidered. *Br. J. Psychiatry* 1997, 171, 113–119.
10. Baumeister, A.A.; Hawkins, M.F.; López-Muñoz, F. Toward standardized usage of the word serendipity in the historiography of psychopharmacology. *J. Hist. Neurosci.* 2010, 19, 254–271.
11. Cade, J.F.J. The anticonvulsant properties of creatinine. *Med. J. Aust.* 1947, 2, 621–623.
12. Cade, J.F.J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* 1949, 2, 349–352.
13. Goodwin, F.K.; Ghaemi, S.N. The impact of the discovery of lithium on psychiatric thought and practice in the USA and Europe. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 1999, 33, S54–S64.
14. Noguera, R.; Saiz, J. Litio: Introducción histórica y aspectos prácticos. In *Avances en Trastornos Afectivos*; Gutiérrez, M., Ezcurra, J., Pichot, P., Eds.; Ediciones en Neurociencias S.L.: Barcelona, Spain, 1996; pp. 525–541.
15. Cade, J.F.J. The story of lithium. In *Discoveries in Biological Psychiatry*; Ayd, F.J., Blackwell, B., Eds.; Ayd Medical Communications: Baltimore, MD, USA, 1984; pp. 218–229.
16. Noack, C.H.; Trautner, E.M. The lithium treatment of maniacal psychosis. *Med. J. Aust.* 1951, 2, 219–222.
17. Schou, M.; Juel-Nielsen, N.; Stromgren, E.; Voldby, H. The treatment of manic psychosis by the administration of lithium salts. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1954, 17, 250–260.
18. Gershon, S.; Yuwiler, A. Lithium ion: A specific psychopharmacological approach to the treatment of mania. *J. Neuropsychiatry* 1960, 1, 229–241.
19. Maletzky, B.; Blachly, P.H. *The Use of Lithium in Psychiatry*; CRC Press, Chemical Rubber Co.: Ohio, OH, USA, 1971.
20. Baastrup, P.C.; Schou, M. Lithium as a prophylactic agent: Its effect against recurring depression and manic depressive psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 1967, 16, 162–172.
21. Harris, M.; Chandran, S.; Chakraborty, N.; Healy, D. Mood stabilizers: The archeology of the concept. *Bipolar Disord.* 2003, 5, 446–452.
22. Lambert, P.A.; Carraz, G.; Borselli, S.; Carbel, S. Action neuropsychotrope d'un nouvel anti-épileptique: Le Déprimide. *Ann. Méd.-Psychol.* 1966, 1, 707–710.
23. Bowden, C.L.; Brugger, A.M.; Swann, A.C.; Calabrese, J.R.; Janicak, P.G.; Petty, F.; Dilsaver, S.C.; Davis, J.M.; Rush, A.J.; Small, J.G. The Depakote Mania Study Group. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994, 271, 918–924.
24. Geddes, J.R.; Goodwin, G.M.; Rendell, J.; Azorin, J.M.; Cipriani, A.; Ostacher, M.J.; Morriss, R.; Alder, N.; Juszczak, E. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): A randomised open-label trial. *Lancet* 2010, 375, 385–395.
25. Takezaki, H.; Hanaoka, M. The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive psychosis and other manic, depressive states. *Seishin Igaku* 1971, 13, 173–182.
26. Okuma, T. The psychotropic effects of carbamazepine. In *The Psychopharmacologists*; Healy, D., Ed.; Arnold: London, UK, 2000; Volume 3, pp. 259–280.
27. Ballenger, J.C.; Post, R.M. The therapeutic effects of carbamazepine in affective illness: A preliminary report. *Commun. Psychopharmacol.* 1978, 2, 159–178.
28. Álamo, C.; López-Muñoz, F.; Guerra, J.A. Bases neurobiológicas del empleo de antiepilépticos en el trastorno bipolar. *Actas Esp. Psiquiatr.* 2008, 36 (Suppl. 3), 3–21.
29. Bowden, C.L.; Calabrese, J.R.; Sach, G.; Yatham, L.N.; Behnke, K.; Mehtonen, O.P.; Montgomery, P.; Ascher, J.; Paska, W.; Earl, N.; *et al.* Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-months trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003, 60, 392–400.
30. Vieta, E. Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders. *Curr. Opin. Psychiatry* 2003, 16, 23–27.
31. Narasimhan, M.; Bruce, T.O.; Masand, P. Review of olanzapine in the management of bipolar disorders. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2007, 3, 579–587.
32. López-Muñoz, F.; Álamo, C. Active metabolites as antidepressant drugs: The role of norquetiapine in the mechanism of action of quetiapine in the treatment of mood disorders. *Front. Psychiatry* 2013, 4, 102.
33. Álamo, C.; López-Muñoz, F.; García-García, P. The effectiveness of lurasidone as an adjunct to lithium or divalproex in the treatment of bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother.* 2014, 14, 593–605.