

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE MURCIA 11 DE DICIEMBRE DE 2015

Dr. Francisco Toledo Romero

LA PSICOFARMACOLOGÍA EN LA DÉCADA DE LOS 50.

LA REVOLUCIÓN INACABADA.

Discurso de ingreso como Académico de Número

Índice

-Preámbulo

-Introducción: Antes de la Psicofarmacología

-Nace la Psicofarmacología

**-Las sales de litio y la psicosis maniaco depresiva.
(Trastorno Bipolar).**

**-La clorpromazina: Neurolépticos y antipsicóticos.
La Esquizofrenia.**

-Los antidepresivos IMAO y Tricíclicos: Los neurotransmisores.

**-Las benzodiazepinas y el tratamiento de la ansiedad:
El adiós a los barbitúricos.**

-Fechas claves en psicofarmacología.

-La revolución inacabada.

**-El futuro de la Psicofarmacología más allá del modelo clínico:
Farmacogenética, farmacogenómica y neuroimagen.**

-Epílogo

Preámbulo

Con la venia Sr. Presidente.

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia,

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,

Excelentísimos e Ilustrísimas Sras. y Sres. Académicos,

Señoras y señores:

Justo hace ahora tres años que ingresé como Correspondiente en esta bicentenaria institución, la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. No puedo negar que fue parte de los sueños que uno considera imposibles.

Hace más de 27 años que llegué a esta bendita tierra, desde el primer momento tuve la sensación de estar en casa. Murcia es así para cualquiera que venga de fuera, y la mayoría de ustedes saben cómo nos sentimos aquí los albojenses.

Después de cursar mi licenciatura de Medicina en Granada, partí a Montpellier donde realicé la especialidad de Psiquiatría. Mi formación por tanto tiene raíces profundas en las conceptualizaciones organodinamistas del gran psiquiatra francés Henri Ey. Al volver a España, no sin antes haber estado tentado en marchar a Canadá, terminé el doctorado en la Universidad de Granada. Tras año y medio de paso por Cartagena, donde tuve la responsabilidad de coordinar el Centro de salud mental, llegué a “la Arrixaca”. Y de esto, hace ya un cuarto de siglo.

Mi labor profesional ha estado centrada en la clínica, en la atención directa al enfermo. Siempre he intentado poner todo mi conocimiento para aliviar el sufrimiento moral de los pacientes. No recuerdo haber dicho nunca a ninguno de ellos “no puedo atenderte”...pero si alguna vez hubo alguien, hoy es el mejor día para expresarle públicamente mi renovado compromiso de atención y dedicación con todas mis fuerzas.

En este sentido, el médico en general, muchas veces puede estar contento con los resultados de su tratamiento pero rara vez totalmente satisfecho...esto solo sería posible ante el utópico hecho de la inexistencia de la enfermedad.

La clínica centra mi trabajo, entendiéndolo como servicio. Pero no olvido la investigación siempre con el poderoso equipo de compañeros. El tercer pilar que me apasiona es la docencia. Tanto en las aulas de la Facultad de Medicina como a pie de cama en el Hospital, tanto en los cursos y conferencias dentro y fuera de España. Y señalo los cursos de Unimar y la FEM de Molina como particularmente gratificantes por la divulgación del conocimiento de las enfermedades mentales y su abordaje terapéutico. Todo ello en el convencimiento de la modesta contribución a la desestigmatización.

Vayan mis primeras palabras de agradecimiento a mi mentor y amigo al que nunca olvidaré, el Dr. Carles. Me recibió a los pocos días de llegar a Murcia desde Montpellier donde me formé como psiquiatra. Me dio ese apoyo tan necesario para cualquiera que inicia una nueva etapa. Sus consejos, su confianza en mí y, sobre todo, su ejemplaridad en el trabajo incansable para tantos y tantos pacientes, marcaron el rumbo de mi desarrollo

profesional. El Dr. Carles me animó a trabajar con el fin de llegar a estar aquí un día.

Hoy ocuparé su silla de Académico de Número de Psiquiatría. La Número 20.

Plaza que ocupó con anterioridad el Maestro Don Luis Valenciano Gayá, alumno de Ramón y Cajal, Marañón y Lafora. Fundador de la Psiquiatría murciana y referente nacional.

Siento una enorme responsabilidad al intentar seguir sus pasos. Les garantizo que mi esfuerzo por la Academia será absoluto en respuesta a la confianza que en mi depositaron al considerar que mi trayectoria profesional es merecedora de tan alta distinción.

Difícil se me hace poder transmitir, en toda su profundidad, el agradecimiento a todas las personas que me han ayudado a mejor servir a los pacientes psíquicos.

Gracias a nuestro presidente Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla. A los académicos que avalaron mi candidatura, Doña María Luisa Laorden, Don Eduardo Osuna y Don Juan Enrique Pereñíguez.

A Don Aurelio Luna y a Don Pascual Parrilla que me han honrado con su acompañamiento y su amistad, hoy y siempre.

Gracias a Doña Trinidad Herrero Ezquerro a quien tanto le debo y que esta tarde contestará mi discurso de ingreso.

Gracias a todos los académicos que me manifestaron su confianza, a todos y a cada uno. Y permítanme que nombre al Ilmo. Sr. Don Manuel Fuentes Aynat como representante de todos.

Trabajar por y para la Medicina desde la Psiquiatría ha sido y es para mí indisociable de mi manera de entender la vida. Aquellos que me conocen, bien lo saben. Pero este camino de vida no se puede recorrer en soledad. No se puede recorrer sin la ayuda de muchos. No es posible nombrarlos a todos esta tarde. Quiero hoy dejar constancia de mi gratitud a mis maestros, el profesor Pouget y a los doctores Alezrah, Fayaud y Pecastaing. Al Dr. Hernández y a todos mis compañeros del Servicio de Psiquiatría y a los del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. A todos, los que están hoy y a los que pasaron. A mis compañeros de Psicoclínica. A mi mejor amigo, el Dr. Jerónimo Lajara por estar siempre ahí.

No habría llegado hasta aquí sin el cariño de Isabel, Sarah y César. Sin la exigencia permanente en el trabajo bien hecho, que me llega constantemente desde mis hermanos, que son mis ejemplos, herencia inmensa de nuestros padres.

Gracias amigos todos por acompañarme esta tarde.

Introducción. ¿Por qué hablamos de la Revolución de la Psicofarmacología? Antes de la Psicofarmacología.

Revolución porque supuso una década en la que, con los sucesivos descubrimientos de medicinas útiles para el tratamiento de la enfermedad mental, se establecieron las bases neurofisiológicas para el cambio de paradigma. Un radical giro en las dos direcciones terapéuticas imperantes en la época. Por un lado en el abordaje de las enfermedades psiquiátricas más graves, **la psicosis**, superando y abandonando las terapias absurdas y a veces brutales que existían hasta entonces. Se dio el primer paso para el cierre de los manicomios.

Por otro lado, los trastornos psíquicos menos graves, las **neurosis**, que eran entendidas casi exclusivamente desde la inspiración Freudiana de la teoría del inconsciente, centrado en entender los síntomas a través del análisis de los conflictos intrapsíquicos.

Los enfermos esquizofrénicos en los años 30 y 40, que sufrían de delirios, alucinaciones y agitación se trataban con métodos empíricos tales como provocar comas hipoglucémicos por insulina (La cura de Sakel) o provocar convulsiones con alcanfor en la idea de que la esquizofrenia era antagónica a la epilepsia .

Antes, Wagner-Jauregg en 1917 usaba la malarioterapia para tratar, provocando fiebre, la Parálisis General Progresiva de la neurosífilis. La práctica de lobotomías a los enfermos psicóticos graves la inició en 1935 el neurólogo portugués Egas Moniz .

Aun debiendo entender la ausencia de otras herramientas y la buena voluntad de los psiquiatras de la época, se nos antoja que la máxima hipocrática de *primun non nocere* no siempre fue

contemplada. Ésta época de la psiquiatría supuso un periodo oscurantista y precientífico, antesala de la Psiquiatría Biológica.

Los italianos Cerletti y Bini aplicaron la TEC en 1938 por corriente eléctrica, basándose en los postulados de Von Meduna. La aplicación de esta técnica hoy en día con los medios actuales y bajo curarización y anestesia sigue siendo de gran eficacia y seguridad e incluso indispensable en la catatonía y depresiones graves.

Pocos fármacos existían entonces. Antihistamínicos, hidrato de cloral, anfetaminas... y los barbitúricos que durante 50 años se usaron para tratar todo tipo de insomnio y que desaparecieron en la década de los 60.

1. Nace la Psicofarmacología: (Las sales de litio y la psicosis maniaco depresiva).

Toda revolución tiene su dos de mayo, todo descubrimiento tiene su doce de octubre.

El 3 de septiembre de 1949 fue la fecha del inicio de la revolución de la psicofarmacología. Ese día se publicó en nuestras antípodas un artículo en “ The Medical Journal of Australia” titulado “Las sales de litio en el tratamiento de la agitación psicótica” . Supuso el descubrimiento del carbonato de litio como el arma terapéutica esencial y aún hoy en día no superada para el tratamiento y del trastorno bipolar, antigua psicosis maniaco-depresiva.

La historia de los descubrimientos en la medicina está repleta de serendipias. Éste fue el caso del descubrimiento del litio. El Dr. John Cade, médico psiquiatra australiano, ejercía en el hospital Bundoora en los suburbios de Melbourne en los años

cuarenta. Al Dr. Cade los enfermos maniaco depresivos le suscitaban enorme interés y estaba convencido de que las fases de Manía o de euforia desmedida eran , según su hipótesis, debidas a alguna sustancia tóxica que alteraba el cerebro, bien adquirida por la alimentación o producida endógenamente. Fue su primer error de cálculo.

Y creyó que éste tóxico se podría eliminar por la orina. Segundo error.

Con todo, y sin contar con los medios (Utilizaba como laboratorio una cocina del hospital) decidió comenzar con los experimentos para descubrir la presunta toxina.

Inyectó la orina de pacientes maníacos y de personas sanas, que servirían de grupo de control, en el abdomen de cobayas, algunos de los animales murieron. Siguió empeñado en deducir que la orina de los enfermos maníacos era más tóxica. Como no tenía medios para identificar al supuesto tóxico, fue probando inyecciones de sustancias ya conocidas de la orina común, como la urea. Los cobayas morían igualmente. Además la concentración de urea en la orina de los enfermos era igual a la de los del grupo control. Era el momento de abandonar...Pero no! ... Cade empecinado volvió a su primera hipótesis y cambió el experimento para modificar la toxicidad de la urea.

Fue el momento en que utilizó litio que,mezclado con el ácido úrico como urato de litio, pudiera mejor disolverse en la inyecciones.

Y llegó la serendipia. Disminuyó la toxicidad sí, pero sobre todo lo que ocurrió fue que los cobayas parecían más “calmados” .Se encontró con la doble posibilidad, o bien el estado sereno de los animales era debido al ácido úrico o bien era a causa del litio.

Cade inyectó a los animales carbonato de litio en lugar de urato. Los cobayas se “tranquilizaron”.

Debieron ser momentos que todo investigador ha soñado. No tardó en ingerir él mismo el carbonato de litio sin demasiadas precauciones ,antes de dárselo a sus pacientes maniacos. Realizó un pequeño ensayo con enfermos con carbonato de litio. En pocos días encontró en ellos una mejoría asombrosa nunca antes vista. El litio era el arma. Los enfermos maniacos se serenaban sin sedarse ni deprimirse posteriormente. Cade **especuló con la idea de que la enfermedad era debida a una falta de litio.** Tercer error.

El litio, combate la manía para lograr una estabilidad en el estado de ánimo, alcanzando la plena normalidad en la mayoría de los enfermos. Los enfermos precisan, hoy lo sabemos unas tasas en sangre que se mueven entre un mínimo eficaz y un máximo donde comienza a ser tóxico.

No fue un grupo de científicos e investigadores reputados ni la industria farmacéutica los descubridores del primer psicofármaco eficaz en las enfermedades psiquiátricas. Fue el tesón, la imaginación de un solo hombre por la necesidad de evitar el sufrimiento de sus enfermos a toda costa.

El doctor John Frederick Joseph Cade psiquiatra australiano descubrió, no sin azar ,el tratamiento eficaz para la manía y la estabilidad en el trastorno bipolar. Publicó los resultados de 10 casos clínicos de asombrosa evolución, en “The Journal Medical of Australia” el 3 de septiembre de 1949. Puso así fecha del nacimiento de una nueva disciplina, de una esperanza. Descubrimiento y revolución, antes no había nada, electroshock sin anestesia y lobotomías.

Schou en 1954 lo estudió como profilaxis, tanto de la manía como de la depresión.

Los enfermos dejaron poco a poco de tener el horizonte obligado de la recaída periódica y el hospital como primera respuesta. Los episodios de euforia y agitación en un polo y la sensación de muerte en vida de las grandes depresiones bipolares en el otro polo, la psicosis maniaco depresiva ya tenía tratamiento. El litio marcó un antes y un después. Se había encontrado “la vacuna”.

La Industria farmacéutica no mostró ningún interés por el litio, no era patentable, se trataba de un elemento químico sin posibilidad de negocio. Hasta 1970 no se aprobó su uso en EEUU.

El litio sigue vigente como tratamiento de primera línea en todas las guías terapéuticas internacionales. No ha sido superada su eficacia.

2. El descubrimiento de los neurolépticos y de los antipsicóticos: Primeros tratamientos para la esquizofrenia

Esta historia es la de muchos investigadores buscando un objetivo concreto. Supuso el comienzo del diseño en el laboratorio de tratamientos bien contrastados.

La segunda etapa de la revolución en la psicofarmacología vino con el **descubrimiento de la clorpromazina**. Charpentier trabajando en laboratorio la sintetizó el 11 de diciembre de 1950. Buscaba su acción sedante a partir de la prometazina (Fenergan), antihistamínico utilizado en los años previos en psiquiatría pero con poco éxito. La fenotiazina encontrada recibió el código 4560 RP.

La clorpromazina cayó en manos de Henri Laborit, cirujano de la armada francesa que buscaba un producto preanestésico para combinarlo en coctel con antihistamínicos y barbitúricos.

Observó que la clorpromazina provocaba un efecto peculiar de indiferencia y desinterés por el entorno. De hecho, suministraban auto inyecciones a los combatientes en Indochina para usarla cuando caían heridos y a la espera de ayuda. Muchos de ellos se mantenían indiferentes después de la llamada de sus compañeros y morían en los pastizales. Fue criticado por su uso. Pero pensó que podía ser útil en los estados de agitación en psiquiatría e intentó convencer a sus colegas psiquiatras del hospital Val-de-Grâce de Paris para que la probaran.

El psiquiatra Jean Paraire, le solicitó ayuda para tratar el estado de agitación extrema de un enfermo con un episodio maniaco. Este enfermo había sido tratado ya un año antes con TEC por otro episodio similar. Laborit le proporcionó dos viales de clorpromazina. El 19 de enero de 1952 a las 10 de la mañana se inyectaron por vez primera 50 mg. del “potenciador” 4560 RP o clorpromazina en asociación con barbitúricos a un enfermo psiquiátrico agitado. La tranquilización fue inmediata por un periodo de 18 horas. Se sucedieron las inyecciones durante 20 días hasta la normalización de la agitación. Se le llamó Largactil (larga acción).

Los psiquiatras Jean Delay y Pierre Deniker del Hospital de Sainte-Anne de Paris comenzaron a administrar la clorpromazina sin asociar a barbitúricos. Evaluaron su eficacia con estudios sistemáticos. Presentaron los primeros resultados el 26 de mayo de 1952 en la Reunión del centenario de la Sociedad Médico-Psicológica francesa. La clorpromazina fue usada tanto en

enfermos con agitación maniaca como en esquizofrenia. Acuñaron el nombre de neuroléptico (“Lo que atrapa el nervio”) como primer compuesto de una nueva clase de fármacos. La reserpina quedó en el camino.

En los cuatro años siguientes se habían publicado más de 1000 artículos y su utilización en las psicosis de toda índole se generalizó. A los diez años de su descubrimiento mejoró la calidad de vida de más de 50 millones de pacientes en todo el mundo.

A partir de los trabajos de Delay y Deniker la psiquiatría vislumbró horizontes de esperanza y de optimismo. La neuroanatomía y la neurofisiología tomaron de nuevo protagonismo. La función sináptica pasó a ser el centro de las futuras investigaciones para el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad mental y de sus tratamientos. Supuso el nacimiento de la psiquiatría biológica.

Nació el primer tratamiento útil para la esquizofrenia.

Las investigaciones se siguieron durante toda la década. Y llegó el **haloperidol**. Esta historia es menos romántica pero no por ello menos trascendente. Paul Janssen con el apoyo de la industria farmacéutica, sintetizó el haloperidol en 1958. Supuso una nueva familia de Neurolépticos, las butirofenonas: antialucinatorios y antidelirantes. Su potencia anti alucinatoria es aún a día de hoy el referente. Jean Bobón apuntó los efectos secundarios extrapiramidales como el parkinsonismo. “En el caso del haloperidol son la norma, no el incidente”.

Concomitantemente se descubrieron los tioxantenos y con ellos se elaboró la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia evidenciando el bloqueo de estos receptores en cobayas.

Lo extraordinario de la década de los descubrimientos de los neurolepticos, es que su utilidad terapéutica sigue vigente en la actualidad como es el caso del zuclopentixol, loxapina etc. y más aún, pienso que el futuro del tratamiento de la esquizofrenia comenzará el día en que jubilemos al haloperidol del todo.

Los siguientes avances incorporaron el término de “atipicidad” con el descubrimiento de la clozapina concepto éste que se refiere al hecho de tener un efecto antipsicótico desligado de la inducción de efectos extrapiramidales. Su mecanismo de acción incluye además de la afinidad sobre los receptores D2, la acción sobre los receptores serotoninérgicos 5HT2. La clozapina sintetizada en 1961 se comercializó 10 años después con el nombre de Leponex .Sus peculiaridades la separaron de los neurolepticos y abrió otra clase de antipsicóticos llamados los “atípicos”.

Su eficacia ante la esquizofrenia refractaria y la ausencia de extrapiramidalismos, junto a una relativa mejoría de los síntomas negativos, no ha sido a día de hoy superada. En su contra, la posibilidad de agranulocitosis que limita su uso.**Al final de esta década los enfermos esquizofrénicos comenzaron a abandonar los manicomios.**

3. La historia del descubrimiento de los primeros antidepresivos está también llena de curiosidades.

Corría el año 1952 cuando en un intento de mejora de la isoniazida como antituberculoso se obtuvo la iproniazida. Este nuevo fármaco se empleó por vez primera en el Sea View Hospital de Statend Island. El resultado fue sorprendente, si bien no hubo mejoría de la tuberculosis, encontraron que el estado de ánimo de los enfermos mejoró de forma espectacular.

El evento fue recogido por la prensa y por los fotógrafos de la revista Life que se encontraron con los enfermos bailando por los pasillos. “Los enfermos típicamente sombríos y silenciosos como pacientes moribundos y letárgicos, se tornaron brillantes con caras de felicidad tanto hombres como mujeres”. “Los pacientes reían y bromeaban, como si el velo oscuro del dolor se hubiera ido. Se inundaron de energía y volvieron a tener apetito.”

Se acuñó por vez primera el término “píldora de la felicidad”. Zeller demostró que la iproniazida era un IMAO. Es decir, inhibía al enzima mono amino oxidasa encargada de la destrucción de las catecolaminas en la sinapsis y como resultado se obtenía un aumento de la serotonina y de la noradrenalina responsables de las propiedades antidepresivas. En 1957 Kline del Rockland State Hospital de NY estableció su uso terapéutico para la depresión. El llamado efecto “queso” de lo IMAO frenó su uso por las interacciones con la tiramina y los riesgos de hipertensión.

Y llegaron los antidepresivos tricíclicos. En los años cincuenta en Europa, seguía imperando las teorías freudianas de que las depresiones obedecían en su origen, a conflictos emocionales psicodinámicos. Incluso cuando ya estaban demostrados los efectos de la TEC.

Roland Kuhn, psicoanalista y director médico de la clínica de Thurgau en Suiza fue animado por la farmacéutica Geigy para probar una molécula, el G 22355, derivada de la clorpromazina y ensayara sus posibles propiedades antipsicóticas. No encontró este efecto pero...Eureka! Tres de los pacientes psicóticos mejoraron drásticamente su estado de ánimo. Seguidamente la ensayó en 37 pacientes con depresión. Los resultados los publicó

en el II Congreso Mundial de Psiquiatría en Zúrich en septiembre de 1957 . Nació así el antidepresivo imipramina, el Tofranil.

Supuso un choque contra el escepticismo de los psicoanalistas convencidos que la imipramina no podía ir más allá de encubrir o mitigar los síntomas de la depresión. El debate estaba servido. La idea de que el núcleo de la depresión estaba en los conflictos intrapsíquicos había de perdurar algunas décadas todavía. Los años 60 fueron de una intensa y fructífera investigación de nuevos antidepresivos de anillo tricíclico. A la amitriptilina le siguieron la desipramina, protriptilina, doxepina y otros. En 1965 Bunney y Schildkraut pusieron de manifiesto el mecanismo de la recaptación de la noradrenalina y de la serotonina con el empleo de los tricíclicos base de la etiopatogenia de la depresión.

Sin embargo quedó en un cajón la clorimipramina que no se comercializó hasta 1975 en Europa, resultó ser un gran avance en su administración intravenosa. Y algo más, se reveló de alto potencial para tratar el TOC, ampliando así su espectro terapéutico. Por ello dejó de tratarse exclusivamente con psicoterapia. Más sorprendente aún fue su tardía autorización para el tratamiento del TOC en EEUU.

Incorporo mis propios recuerdos cuando atónito oía la noticia en “Galavisión” en 1989 poco tiempo después de volver a España. “La FDA ha aprobado un nuevo tratamiento para el TOC...se llama Anafranil!”...A veces comento a algún residente que si lo retirasen de las farmacias me tendría que replantear mi oficio. Y hay más. Es también eficaz en el tratamiento de fobias, crisis de pánico, enuresis y el colon irritable.

4. Las benzodiazepinas y el tratamiento de la ansiedad : El adiós a los barbitúricos.

La división de las enfermedades mentales entre psicosis y neurosis se estableció en 1952 en la DSM I .

Los pacientes catalogados como neuróticos no podían salir de sus emociones de tristeza, ansiedad y sufrimiento difuso. Las psicoterapias tampoco eran satisfactorias en muchos casos. Los barbitúricos eran el arma biológica más usada. Sus riesgos de tolerancia, dependencia y toxicidad por sobredosis o suicidio era elevada.

Ante esta necesidad de un fármaco para tratar la ansiedad llegó el primer tranquilizante, el meprobamato. Encontró su sitio para el tratamiento de los pacientes neuróticos. Pero ante la eclosión de las benzodiazepinas a principios de los 60, dejó de usarse por su hepatotoxicidad.

El clordiazepoxido fue la primera benzodiazepina para la ansiedad . Poco después en 1963 , se descubre el diazepam. En cinco años llegó a ser el fármaco más vendido en el mundo occidental. En las tres décadas siguientes se introdujeron hasta 50 nuevas benzodiazepinas con perfiles ansiolíticos e hipnóticos diferentes. Hasta mediados de los 70 no se conoció el mecanismo de acción relacionado con los receptores GABA.

En la época con la influencia del psicoanálisis se consideraba que la ansiedad no debía suprimirse sin antes y por medio de la psicoterapia descubrir la causa del conflicto inconsciente del paciente. Desde mi criterio la importancia histórica de la aparición de las benzodiazepinas está en el inicio de la modificación cultural de la conceptualización psicoanalítica.

En contraposición, el Valium comenzó a utilizarse de forma indiscriminada fuera de las indicaciones de la psiquiatría. La palabra Valium se popularizó de tal manera que pasó a emplearse para el estrés de la vida cotidiana demostrando su facilidad para la dependencia. Sigue siendo hoy en día un reto el control adecuado del abuso de las benzodiazepinas.

5. El presente: 25 años de los nuevos psicofármacos.

Tras la explosión revolucionaria de la psicofarmacología ocurrida durante los 50, se siguieron tres décadas sin grandes innovaciones. En los últimos 25 años hemos vivido una segunda revolución, si bien no tan evidente como en aquellos años, sí que ha aportado psicofármacos más seguros. En ello han contribuido las agencias de regulación EMEA en Europa y la FDA en EEUU.

El litio supuso, por ser el primer psicofármaco eficaz como **estabilizador del estado de ánimo** en el trastorno bipolar, el gran reto de superación de la psicofarmacología moderna. Pero no son desdeñables sus efectos secundarios sobre el tiroides y la función renal. Ha supuesto el control de la enfermedad, sí, y con creces el beneficio supera los riesgos. La acción del litio como antimaniaco es lenta. Nuevas familias de fármacos estabilizadores han completado el arsenal para el control de la enfermedad bipolar, los anticomiciales, como el ácido valpróico, la carbamazepina y la lamotrigina.

Los **antipsicóticos** nuevos son tan eficaces como el haloperidol sin sus efectos secundarios, no provocan síndrome extrapiramidal ni inversión de fase a depresión tras tratar los episodios maniacos. Además, muchos de ellos tienen perfil contrastado como estabilizador e incluso antidepresivo. Los efectos adversos se han disminuido, precisándose aún mejorar

el síndrome metabólico. Estos nuevos antipsicóticos relevan a los neurolépticos de los 50. Risperidona, olanzapina, ziprasidona, amisulprida,quetiapina,aripiprazol,paliperidona,asenapina...

Todos ellos tuvieron y tienen como referencia la clozapina tan vieja como nueva y no superada en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria. Sin lugar a dudas han mejorado el tratamiento global de las psicosis, particularmente de la esquizofrenia. Pero siguen muy lejos de ser verdaderamente eficaces en lo que llamamos síntomas negativos, síndrome amotivacional y el deterioro funcional.

Nuevas grupos de **antidepresivos** aparecen a finales de los los años 80. Los efectos secundarios de tipo anticolinérgico dieron la base a la investigación y comercialización de los nuevos antidepresivos en los 90.

El renombrado Prozac, fluoxetina encabeza la lista de los ISRS, los serotoninérgicos selectivos. Fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram y escitalopram.La ansiedad comienza a tratarse de forma diferente y el diazepam , alprazolam y lorazepam pasan a ser tratamientos en muchos caso puntuales por la asociación en la clínica a los nuevos AD. Les siguieron los antidepresivos duales por su acción sobre al menos dos neurotransmisores, serotonina y noradrenalina o dopamina. Venlafaxina, duloxetina y desvenlafaxina. De otras familias la mirtazapina, bupropión y agomelatina.

Todo ello ayudó a la reconceptualización de la depresión como una enfermedad de base biológica y las catecolaminas la diana de acción de la investigación. El abordaje de la depresión comenzó a realizarse desde la atención primaria por la buena tolerabilidad y el bajo potencial toxico.

6. La revolución inacabada.

Desde el descubrimiento del Prozac a finales de los 80, hemos pasado una etapa de desarrollo dulce y sin la gran repercusión que tuvieron los beneficios terapéuticos indiscutibles de la llamada “Revolución de la Psicofarmacología”. En esta etapa se ha implementado el abordaje de los enfermos mentales desde el paradigma biopsicosocial.

Pero qué lejos estamos de la satisfacción! Los avances que nos ha aportado la psicofarmacología son innegables. Y somos conscientes de los objetivos conseguidos.

Pero ¿Que nos falta?

Ojalá que no existieran medicinas porque no existieran las enfermedades. Ante esta utopía, nos faltan en la **esquizofrenia** tratamientos que sin efectos secundarios como los extrapiramidales, endocrinos, metabólicos o cardiológicos, puedan ser útiles para detener el deterioro progresivo funcional hacia la indiferencia, la falta de motivación , la apatía y la abulia que conlleva esta enfermedad. Más a mas recaídas. Algo han aportado los antipsicóticos de larga acción, sí. Pero si en una época no tan lejana se pusieron los remedios eficaces para abandonar las estructuras manicomiales estamos lejos, muy lejos de contemplar a los enfermos con esquizofrenia integrados plenamente en la sociedad disfrutando de sus emociones, disfrutando de la vida.

Las investigaciones más actuales con fármacos glutamatérgicos contra la esquizofrenia, a pesar del interés inicial por los resultados preclínicos, no se muestran eficaces. Con todo este camino no está en vía muerta.

En el tratamiento del **trastorno bipolar** que afectan entre el 2 y el 3% de la población, tampoco podemos evitar sufrir con los pacientes. A pesar de todas las iniciativas y combinaciones terapéuticas, en el mejor de los casos uno de cada cuatro enfermos sigue con recaídas bien por episodios de euforia bien de depresión. Necesitamos más investigación para encontrar el estabilizador ideal, aquel que no afecte al peso, ni al riñón ni al tiroides, que no disminuya la cognición. Que a la tolerancia se le una mayor efectividad.

Tal vez en el tratamiento de la **depresión** si se ha conseguido acercarnos a los objetivos. Pero aún no tenemos disponibles medicinas rápidas en conseguir mejorías. Un antidepresivo ideal sería aquel que, una vez mas sin efectos indeseables mejorara de forma inmediata. Los antidepresivos precisan de al menos dos o tres semanas en actuar sobre el ánimo bajo desde el diagnóstico hasta la recuperación del bienestar emocional.

Los avances son muy pobres en el abordaje de la **enfermedad de Alzheimer**. Los inhibidores de la acetil colinesterasa y la memantina apenas mejoran al 30 % de los enfermos. La investigación futura tiene un camino que recorrer en búsqueda de compuestos que inhiban la proteína beta-amiloide. La inmunología y la genética ayudaran en el futuro a mejorar el deterioro cognitivo.

7. El futuro de la Psicofarmacología: Farmacogenética, farmacogenómica y neuroimagen.

La farmacogenética es una disciplina biológica que estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo en su respuesta a determinados fármacos y las reacciones adversas.

La farmacogenómica estudia las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento.

El objetivo de la farmacogenómica es la creación de fármacos a la medida para cada paciente y adaptados a sus condiciones genómicas, medicamentos que funcionan bien en algunos pacientes, son ineficaces o causan reacciones adversas en otros. Base de la investigación de medicamentos más potentes y seguros y a dosis apropiadas.

La neuroimagen, TAC, Tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) Tomografía por emisión de positrones (PET), Resonancia magnética y la Resonancia Magnética Funcional (RMf), son solamente, hoy por hoy herramientas para testar nuestras hipótesis.

El buen juicio clínico continúa siendo insustituible. Con todo el futuro es esperanzador. El enfermo mental sigue esperando que ésta revolución avance.

8. Epílogo

La psicofarmacología ha supuesto una revolución por todos aceptada en el tratamiento del sufrimiento de las enfermedades mentales. Nos encontramos aún muy lejos de las cotas de satisfacción en el diagnóstico en psiquiatría. Éste sigue siendo eminentemente clínico, de tal manera que dadas las peculiaridades de los enfermos, requiere de arte. Arte que a su vez es imprescindible en la elección del tratamiento.

En muchas ocasiones es necesaria la combinación de diferentes agentes. Y a falta de pruebas biológicas, test psicológicos, genética y neuroimagen que lo hagan más preciso, no hay a día de hoy otra opción que el método clínico.

En la observación sistemática de la psicopatología, desde el humanismo médico, tanto de los factores biológicos y psicológicos como de los sociales, encontraremos las claves para la atención integral del enfermo mental.

Al mismo tiempo, consideraremos que la prudente observación transversal no debe ser concluyente. Nos apoyaremos para la elaboración de un diagnóstico y de un tratamiento preciso en el seguimiento del enfermo y de sus síntomas de una forma longitudinal.

La psicofarmacología es indisoluble de la psicoterapia, si bien ésta no siempre precisa de la biología. En cualquier caso, si es muy importante pautar un tratamiento acertado, también lo es conocer las dosis mínimas eficaces y saber cuándo retirarlo. Los trastornos mentales no son por definición crónicos, el tratamiento psicofarmacológico tampoco debe serlo.

Un psiquiatra, antes que nada, es un médico que cada vez se siente más cómodo entendiendo al cerebro desde su compleja red de centros neuronales, sus neurotransmisores y sus receptores donde los psicofármacos actúan. Todo sin perder la referencia de la propia personalidad de cada paciente, con sus diferentes niveles cognitivos y emocionales, sus propios patrones de adaptación y sus mecanismos de defensa incluidos los relativos a sus conflictos internos.

Anhelamos un futuro que intuimos cercano donde, si no podemos evitar muchas de las enfermedades mentales con la prevención, si que podamos tener herramientas más eficaces y con menos efectos colaterales. Con ellas podremos luchar por una mayor integración de los enfermos evitando la estigmatización y el sufrimiento, objetivo último de la Psiquiatría.

Y termino haciendo más las reflexiones humanistas de **Maimónides**, médico judío cordobés del siglo XII:

Haz que sea moderado en todo, pero insaciable por mi amor a la ciencia.

Aleja de mí la idea de creer que puedo con todo.

Dame la fuerza, la voluntad y la posibilidad de ampliar cada vez más mis conocimientos con el fin de que pueda ayudar a los que sufren.

Que así sea!

He dicho.

Discurso de contestación:

**Ilma. Sra. Profesora María Trinidad Herrero Ezquerro.
Académica de Número.**

Con la venia Sr. Presidente.

Excelentísimo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina
y Cirugía de Murcia,

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,

Excelentísimos e Ilustrísimas Sras. y Sres. Académicos,

Señoras y señores:

Resulta innecesario hacer referencia a la satisfacción y emoción que me embarga al recibir, en nombre de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, al Doctor Francisco Toledo Romero como Académico de Número de esta bicentenaria institución. No es tarea fácil resumir los méritos del recipiendario y glosar el contenido de su extraordinario discurso.

Permítanme que comience refiriendo que conocí al doctor Toledo cuando llegué a Murcia pero que nuestra amistad fue creciendo a partir de 2005 cuando al regresar de mi segunda estancia en el Hôpital de la Salpêtrière de París (y en este caso esencialmente clínica) decidí que me gustaría aprender más sobre el paciente psiquiátrico. Por ello, solicité al Doctor José Hernández que me permitiera acudir a las consultas de Psiquiatría y él me aconsejó acudir a las del doctor Toledo. Por ello, los lunes y miércoles estuve acudiendo con él a las visitas, planta y urgencias, dónde pude ser consciente de su grado de actualización y dominio de las diferentes patologías, de su destreza magistral al tratar al

paciente y a sus familiares, con delicadez pero con rotundidad, y sobre todo, me impresionaron sus conocimientos de la psicofarmacología.

El doctor Toledo conocía (de memoria) que fármaco puede ser más adecuado en cada paciente y en cada momento, así como las posibles interacciones con otros fármacos. Era una lección continua de la aplicación real de medicina personalizada que me ha servido y he utilizado de forma radical. En muchas de estas sesiones aprovechábamos y hablábamos la lengua de Jean-Baptiste Poquelin, Molière, ya que los dos compartimos francofilia y somos francoparlantes.

El doctor Toledo Romero nació en Albox (Almería). Está casado con Doña Isabel García Moreno, que es letrada y jefa de sección en el Servicio Murciano de Salud. Tienen dos hijos maravillosos e inteligentes que siguen la tradición familiar de trabajar para las ciencias Sociosanitarias : Sarah es médico realizando su especialización MIR en Traumatología, y César, médico en potencia.

El doctor Toledo se crió en el seno de una familia intelectual, unida y numerosa de seis hermanos. En su familia adquirió desde muy temprana edad el sentido de la responsabilidad y del compartir al relacionarse con sus hermanos y con el ejemplo y cariño de sus padres, siempre pendientes del desarrollo integral de la prole. Su madre, Doña Carmen, era catedrática de Historia del Arte, erudita, de gran personalidad y de inteligencia sutil. Su padre, Don Rafael, era Ingeniero Técnico de Minas, trabajador incansable y un filántropo en el sentido estricto de la palabra: *Persona que se caracteriza por su amor a las personas en general y que se*

dedica a trabajar por ellas y procurar su progreso y su bien de manera desinteresada.

El doctor Toledo fue el tercero de los seis hermanos. Rafael, Carmen y César son farmacéuticos en Granada, Cartagena y Murcia, respectivamente. Carlos es notario en Huelva y Laura es licenciada en filosofía y directora de gestión clínica en Almería.

Por influencia e insistencia de su hermano Rafael, pronto decidió que quería estudiar Medicina por lo que hubo de partir hacia Granada dónde se licenció en 1983 con la calificación de Sobresaliente. Para realizar la especialidad de Psiquiatría voló al suroeste de Francia. Trabajó en la Universidad de Montpellier entre los años 1984-1988, y concretamente en el Servicio de Psiquiatría dirigido por el Profesor Régis Pouget. Durante sus años de residencia en Montpellier, el doctor Toledo trabajó codo a codo con los doctores Luis Loren y Carlos Soler, además de con los doctores presentes en la sala: Don José Matarredona de Alcoy y Don Antonio Galbis de Valencia. Juntos compartieron anécdotas y aprendieron a diagnosticar y a tratar a sus primeros pacientes.

No obstante, el Doctor Toledo sentía interés temprano por la ciencia y en 1990 consiguió el Doctorado en Medicina por la Universidad de Granada con la calificación de Sobresaliente *Cum Laude*. Su tesis doctoral fue dirigida por el Profesor Enrique Villanueva.

Desde ese mismo año, 1990, es Psiquiatra Titular de la Unidad de Agudos de Psiquiatría del Hospital Clínico

Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, cumpliéndose este año los 25 años de servicio trabajando con un equipo de profesionales inmejorable dirigidos por el Profesor José Hernández. De 2001 a 2005 fue Profesor colaborador docente de la Facultad de Medicina

de Murcia, y desde 2005, es Profesor Asociado de Psiquiatría en la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, y desde 2011 está acreditado a Profesor Contratado Doctor por la Agencia Valenciana de Evaluación del Profesorado (AVAP) habiendo dirigido 3 Tesis Doctorales.

Durante sus años de juventud en Albox, de universidad en Granada y de profesión en Montpellier y en Murcia, el doctor Toledo ha ganado, ha conquistado la amistad de muchos colegas que resulta difícil nombrarlos a todos. De todos ellos, ha aprendido y muchos de ellos, tienen anécdotas y experiencias memorables. Sin embargo, entre todos ellos no podemos dejar de destacar a su gran amigo incondicional, el admirado doctor e insigne oftalmólogo Don Jerónimo Lajara porque *“cada uno muestra lo que es en los amigos que tiene.”* (Baltasar Gracián).

Respecto a la experiencia profesional del doctor Toledo, es amplia y abarca competencias en diferentes campos de la Psiquiatría general destacando que durante su etapa en Francia, el doctor Toledo asistió a más de 15 cursos de formación en el campo de la Psiquiatría. En 1989, de regreso en España, obtuvo por oposición la Plaza de Titular de Psiquiatría de la Consejería de Sanidad de Murcia y los años 1989 -1990 fue Coordinador de Salud Mental del Área de Cartagena. En ese tiempo fue Profesor de la Escuela

Profesional de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Murcia, y comenzó a ser docente y tutor en la formación MIR de Psiquiatría, Medicina de Familia y Neurología. Los años 2007-2009 fue Profesor del Máster en Práctica Clínica en Salud Mental de la Asociación Española de Psicología Clínica Cognitivo

Conductual. En 2013, consiguió la Beca de la Sociedad Española de Psiquiatría y de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica para el estudio del Tratamiento intrahospitalario del trastorno bipolar en el Hospital Clínic Universitari de Barcelona. Ha impartido mas de 20 conferencias científicas en diferentes foros nacionales e internacionales. Como ponente, asistente y/o organizador ha participado en un centenar de Seminarios, Jornadas y Congresos nacionales e internacionales de su especialidad, destacando la dirección del las seis ediciones del curso "Psiquiatría en la vida cotidiana" de la Universidad Internacional del Mar de la Universidad de Murcia, cursos considerados de interés científico - sanitario por la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia. Desde 1989 hasta la actualidad es el Director Médico de Psicoclínica de Murcia. Y en 2015 obtuvo el Premio Dr. Francisco Guirado 2015, de Molina de Segura, como reconocimiento a su intensa labor sociosanitaria.

El doctor Toledo forma parte del Instituto Murciano de Investigación Biomédica dentro del grupo de Neurociencia Clínica y Experimental (NiCE-IMIB), y es líder del grupo "*Investigación en psiquiatría y estudios de neurociencias*" (IPENC) de la Fundación para la formación e investigaciones

sanitarias de la Región de Murcia (FFISS). Ha publicado más de 40 trabajos de investigación y ha participado en más de 25 proyectos de investigación y ensayos clínicos. Pertenece a 4 Sociedades científicas.

Desde el punto de vista profesional, el Doctor Toledo Romero ha conseguido el equilibrio entre las diversas facetas del profesor universitario de la Facultad de Medicina con docencia,

investigación y asistencia sanitaria, habiendo tratado a más de 30.000 pacientes. Pero, adicionalmente, como Ustedes han podido escuchar hace unos minutos, en su disertación ha quedado reflejada su personalidad humana, humanista y seria.

Puesto que el doctor Toledo ha explicado con minucioso detalle y excelente didáctica tanto la historia de la Psicofarmacología como las bases de sus tesis, a mi entender, no se precisan mayores esclarecimientos para ser comprendidas por lo que, en aras de la brevedad, me limitaré a comentar algunas reflexiones sobre el cerebro humano y la psicofarmacología.

El cerebro humano es la materia más compleja y mejor organizada que existe en el universo. Cuando lo observamos extraído del cráneo llama la atención que una estructura que solamente pesa un kilo y cuarto pueda ser tan completa y tan sofisticada. El cerebro humano es la base material de nuestro "yo" esencial, pero con el neoplatonista Plotino (205 d.C. -270 d.C.) nos preguntamos *¿qué cosa soy yo?*. El cerebro humano es el resultado de un desarrollo evolutivo de millones de años,

pero nuestro cerebro es significativamente diferente de nuestros primos hermanos los homínidos (como el chimpancé, el orangután, el gorila o el bonobo). Aunque solo nos diferencie de ellos el 3% del DNA, ese 3% es tan importante que establece una diferencia radical siendo difícilmente imaginable que haya podido tener lugar en los solo 6 a 7 millones de años, que es cuando posiblemente nuestros caminos se diversificaron y no separamos de ellos en base a las leyes de la evolución en la escala filogenética. Y por ello, aunque con insistencia Plotiniana, nos seguimos

preguntando *¿qué cosa soy yo?*. Es cada vez más evidente que el cerebro humano es parte esencial de nuestro propio yo.

“Los hombres deben saber que el cerebro es el responsable exclusivo de las alegrías, los placeres, la risa y la diversión, y de la pena, la aflicción, el desaliento y las lamentaciones. Y gracias al cerebro, de manera especial, adquirimos sabiduría y conocimientos, y vemos, oímos y sabemos lo que es repugnante y lo que es bello, lo que es malo y lo que es bueno, lo que es dulce y lo que es insípido... y gracias a este órgano nos volvemos locos y deliramos, y los miedos y terrores nos asaltan... Debemos soportar todo esto cuando el cerebro no está sano... Y en este sentido, soy de la opinión de que esta víscera ejerce en el ser humano el mayor poder”. Estas aseveraciones tan actuales fueron escritas hace casi 25 siglos por Hipócrates de Cos, en el siglo IV antes de Cristo, en el libro “Sobre las enfermedades sagradas”.

El cerebro humano ejerce un gran poder pero (para bien o para mal) su actividad puede ser modificada por sustancias y por fármacos. La psicofarmacología es la ciencia que estudia

los efectos psíquicos de diferentes fármacos haciendo hincapié en sus efectos cognitivos, sus efectos emocionales y/o motivacionales y la modificación de la conducta. Desde los estudios de Kraepelin en el último tercio del siglo XIX, la farmacopsicología es una ciencia que agrupa a diferentes profesionales: psiquiatras, psicólogos, farmacólogos, bioquímicos y diferentes neurocientíficos de disciplinas variadas, e incluso a bioingenieros y a informáticos. La utilización de sustancias naturales con capacidad de modificar la psique humana debió ser ancestral en los albores de la humanidad

como queda reflejado en las costumbres y ritos de tribus arcaicas (no diré salvajes) que no han sido todavía colonizadas por el proceso de industrialización. La administración de agentes químicos para modificar el estado mental o bien para controlar procesos psicopatológicos sigue siendo un campo con gran atractivo científico que ha abierto nuevas vías de desarrollo tanto en la investigación cerebral como en la clínica psiquiátrica y neurológica, y ha mejorado el día a día de muchas personas. Es de gran interés poder destacar, como ha comentado el doctor Toledo, que algunos de los hallazgos han sido fortuitos (*sirindipity*) pero también indicar que la aplicación de los psicofármacos ha contribuido a conocer mejor el sistema nervioso, si bien debemos admitir que el sistema nervioso continua siendo el agujero negro, y la neurociencia reclama ser la ciencia que más debería desarrollarse en el ya avanzado siglo XXI. De hecho, el *Brain Initiative* de Barack Obama, liderado por nuestro compatriota Rafael Yuste, que trabaja en la Columbia University, es el proyecto estrella más ambicioso de Obama, semejante al

Proyecto del Genoma Humano de hace más de una década.

La comunicación entre las neuronas del cerebro es electroquímica, por ello, conocer los neurotransmisores y sus interacciones es básico si queremos identificar las vías de conexiones, su alteración y su reparación. Sin embargo, la mente y la conducta humana continúan siendo un enigma mayúsculo y cambiante desde muchos puntos de vista. El cerebro, la mente y la conciencia humana, se basan ya no solo en 100 mil millones de neuronas (10^{11}) o en 1000 billones de conexiones sinápticas (10^{15}). En los últimos años se está reforzando, además, la idea de

las sinapsis tripartitas y, cada vez más, se están implicando a las células gliales en el funcionamiento, mantenimiento y procesamiento de la información de los sistemas cerebrales. Por ejemplo, otro de nuestros compatriotas ilustres, el Doctor Alfonso Araque, ha demostrado que los endocannabinoides son capaces de modificar la excitabilidad celular astrocitaria desencadenada por actividad sináptica neuronal, y los astrocitos sirven como puente para la comunicación interneuronal no sináptica. En base a todos estos hallazgos, en la actualidad, y aunque lo intuimos, todavía desconocemos como la psicofarmacología va a poder ayudarnos a conocer mejor el cerebro. Por ello, somos conscientes de que está abierto un gran campo para reclutar a nuevos neurocientíficos que se apasionen, estudien, trabajen con ilusión (y en red) y que en un futuro no muy lejano sus descubrimientos ayuden a dominar el uso de ciertos fármacos que mejoren la calidad de muchas personas.

Pero el cerebro es tan complejo que se puede estudiar de

mil y una maneras y perspectivas. Tanto es así, que los científicos han concluido definitivamente que el cerebro es más complejo que el propio genoma humano. De hecho, aunque se tenían esperanzas en los resultados del *Brain Initiative*, lamentablemente, hace solo unos meses el Dr. Yuste ha criticado su desarrollo en Estados Unidos afirmando que el plan de Obama ha nacido desnortado: *El objetivo de la investigación del cerebro es amplio y la Iniciativa del cerebro puede degenerar rápidamente en una lista de sugerencias que intente satisfacer los variados intereses de las muchas disciplinas dentro de la neurociencia. Podría convertirse en una ayuda a proyectos ya existentes de muchos laboratorios individuales*

*trabajando independientemente, y si esto sucede, **el progreso será caótico y los principales obstáculos técnicos podrían no ser superados nunca.***

Si, el cerebro humano es complejo y único en cada individuo. Parafraseando a Sir John C. Eccles: *“Cada ser humano es una persona con su yo consciente, su yo misterioso, asociado a su cerebro. Desarrolla sus potencialidades cerebrales aprendiendo durante toda su vida y, de esta forma, se transforma en un ser humano civilizado y culto... pero creo que como humanos tenemos libertad y dignidad.”* Desde el punto de vista filosófico entenderíamos que el papel de la razón en la constitución del *homo humanus* es crucial ya que el acceso a la *humanitas* solo se puede lograr dentro de la vida racional. Sin embargo, y aunque la razón pueda evaporarse en cerebros patológicos, mal funcionantes, por conexiones alteradas o por sistemas de neurotransmisores

desequilibrados, todas las virtudes humanas son conformes a la naturaleza humana y la medicina del cuerpo debe tratar también la parte correspondiente al cerebro. Como sabiamente nos repetía mi maestro el Profesor de Neurología de l'hôpital de la Salpêtrière de París, el doctor Yves Agid: *quizá lo que ahora denominamos enfermedades funcionales lo son por nuestra propia ignorancia y por nuestra limitada capacidad; seguramente el avance de la ciencia llegará a reconocer que muchas de ellas son en realidad enfermedades orgánicas.* Mantengamos la esperanza en que la neurociencia seguirá avanzando y que, paso a paso, podremos ir conociendo mejor el astronómico ordenamiento del sistema nervioso; y, mientras tanto, maravillémonos de su incompresible complejidad.

Para concluir, y abandonando el escaqueo, quisiera apostillar que el nuevo recipiendario del sillón XX de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia ha sabido aprovechar de forma continua y acertada todas las oportunidades que se le han presentado para construir con éxito proyectos de futuro teniendo siempre al paciente en el centro de su actividad. Con lo que Ustedes han escuchado del discurso de doctor Toledo, unido a su calidad humana y profesional, puedo asegurar que en el doctor Francisco Toledo Romero queda plasmada una de las definiciones de médico más sencilla, escueta pero categórica, escrita en la tumba del Profesor Hermann Nothangel en Viena (1841-1905), maestro de Von Economo, y que definió la fibrilación auricular y el síndrome de su nombre: *“vir bonus medendi peritus”*, *“Solo un hombre bueno puede ser un buen médico”*.

Más allá del protocolo y la cortesía, le manifiesto mi sincera admiración, sabedora de que su misión en esta Real Academia será fructífera ya que aportará su formación, profesionalidad, experiencia asistencial y personalidad propia.

Por ello, con la venia del Señor Presidente, y en nombre de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, institución bicentenaria, es un privilegio y gozo personal recibir como Académico de Número al doctor Francisco Toledo Romero.

He dicho.