

La sulfosina, un fármaco centenario. Entre la terapia y el castigo

M. Marco Igual

Neurólogo. Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

RESUMEN

Es conocido desde la Antigüedad que un proceso febril puede mejorar el curso de una enfermedad mental. Basándose en esta evidencia, Julius Wagner von Jauregg en 1917 inoculó con éxito el paludismo a pacientes con parálisis general progresiva, procedimiento que pronto se extendió al tratamiento del resto de formas de neurosífilis y de otras enfermedades mentales. Dada la complejidad y los efectos indeseables del método, se buscaron otras terapias que comportaran menos riesgos. Una de las más simples y eficaces fue la sulfosina, una solución de azufre en aceite de oliva introducida por Knud Schroeder en 1924. Este fármaco se difundió por varios países, incluyendo España, a finales de los años veinte y durante los años treinta indicado para el tratamiento de la neurosífilis y, en mayor medida, de la esquizofrenia y otros trastornos mentales, hasta que fue sustituido por otros métodos más eficaces, como las terapias de choque y, en el caso de la neurosífilis, por la penicilina. Sin embargo, en la Unión Soviética se continuó utilizando terapéuticamente y también con fines represivos a causa del dolor que provocaba su inyección intramuscular y se convirtió en un símbolo de la psiquiatría punitiva. Aunque de manera esporádica, se ha continuado empleando en la Rusia actual y otras repúblicas postsoviéticas.

PALABRAS CLAVE

Sulfosina, Knud Schroeder, piretoterapia, neurosífilis, esquizofrenia, psiquiatría punitiva soviética

Introducción

Nos encontramos próximos a la celebración del centenario del descubrimiento de la sulfosina, fármaco piretoterápico introducido en la práctica psiquiátrica por Knud Schroeder en febrero de 1924 y que, aunque de manera muy restringida, todavía se sigue utilizando.

La instauración de la malarioterapia por Julius Wagner von Jauregg en 1917 fue un acontecimiento clave en la historia de la psiquiatría que rompió con el nihilismo terapéutico imperante en la época. Poco se ha escrito en los últimos años sobre la piretoterapia, el tratamiento provocador de fiebre mediante la inoculación del

paludismo y la administración de diversos agentes terapéuticos alternativos de tipo proteico, bacteriano o químico, dotados de un mejor perfil de seguridad. Se utilizaron estos procedimientos en el tratamiento de la parálisis general progresiva, una enfermedad previamente incurable, y otros trastornos mentales como la esquizofrenia, generando optimismo en las décadas de 1920 y 1930, y abriendo el camino para el desarrollo de nuevas terapias más eficaces.

La sulfosina fue uno de los agentes piretoterápicos más seguros y fáciles de manejar, y se utilizó ampliamente en varios países, incluida España, a finales de los años veinte y la primera mitad de los años treinta, decayendo

paulatinamente su uso. Sin embargo, se continuó empleando en la URSS, donde se convirtió en un símbolo de la psiquiatría punitiva entre las décadas de 1960 y 1980.

En este trabajo se analiza la historia de la sulfosina y su empleo en diferentes patologías en el ámbito internacional, dedicando una atención más pormenorizada al caso español. También se analiza de manera más detallada su utilización en el ámbito ruso-soviético, dada su idiosincrasia, tanto desde el punto de vista terapéutico como del represivo.

Material y método

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistemática de la literatura internacional, incluida la rusa, sobre la piretoterapia en general y el uso de la sulfosina en particular, en el tratamiento de la neurosífilis, la esquizofrenia y otros trastornos mentales funcionales, y algunas enfermedades neurológicas. Se ha prestado una especial atención a la figura de su descubridor, Knud Schroeder, las características clínico-farmacológicas y fisiopatológicas de la sulfosina y su empleo en diferentes países, con especial referencia a España y a la Unión Soviética, en este último caso debido a sus características especiales.

Desarrollo

Antecedentes

Desde la Antigüedad se conoce que la fiebre y los agentes infecciosos tienen efectos beneficiosos para un amplio espectro de enfermedades del sistema nervioso. Ya Hipócrates mencionaba la efectividad de la malaria en la epilepsia y Galeno citó un caso de melancolía curado por un ataque de fiebre cuartana¹. Asimismo, lo hicieron en el siglo XVI Paracelso y Ruiz de Isla, quien describió el influjo positivo de la fiebre en lo que después se denominaría neurosífilis². En los siglos XVII y XVIII Sydenham y Boerhaave conocían el efecto de la fiebre sobre la locura y también lo describieron en el siglo XIX Pinel, Esquirol, Briquet, Janet, Mingazzini, Gordon y Maudsley, entre otros^{1,3,4}.

En 1846, Vassili Sabler, a partir de observaciones en paralíticos generales, observó que las fiebres intermitentes podían ser beneficiosas en el tratamiento de algunas enfermedades mentales. Influenciado por Sabler, Aleksandr Rosenblum (1826-1903), director del

departamento de psiquiatría de la ciudad de Odesa, fue el primero en inducir una enfermedad infecciosa en pacientes con trastornos mentales, observando los efectos curativos de la malaria, la fiebre tifoidea y la fiebre recurrente en las psicosis que publicó en 1876. Estudió 22 pacientes con ataques de fiebres recurrentes, de los que 11 se curaron y tres experimentaron una mejoría parcial. No afirmó explícitamente que él mismo desencadenase la fiebre, pero parece que así fue, como sugería Mochutkovsky, jefe de enfermedades infecciosas del Hospital de Odesa, que se refirió a fiebres recurrentes causadas por inoculaciones^{1,5}. En 1943, Zakon y Neymann dieron a conocer en inglés el artículo original de Rosenblum⁶. En 1876, Raggi, de Bolonia, también recomendó inocular el paludismo en enfermos mentales⁷.

La malarioterapia

El psiquiatra vienés Julius Wagner von Jauregg (1857-1940) observó en 1883 cómo una paciente experimentaba una mejoría de su enfermedad mental tras sufrir una erisipela. En un artículo publicado en 1887 revisó el efecto beneficioso de la fiebre tifoidea, las fiebres intermitentes, la erisipela y el ántrax en enfermos mentales y los postuló como posibles tratamientos para las psicosis, pero no tuvo éxito con inoculaciones de estreptococos, tuberculina y otras iniciativas similares. En 1917, inyectó *Plasmodium vivax* a nueve enfermos con parálisis general progresiva, a los que provocó fiebres tercianas y después de varios ataques febriles les administró quinina para yugular la infección palúdica. Tras este procedimiento, seis de los pacientes experimentaron una remisión total o parcial de su enfermedad mental. En 1921 ya había realizado 120 tratamientos y en 1925 pasaban de 1000, un 60% de ellos con algún tipo de remisión. Generalmente se lograba una remisión completa en un 30% de los enfermos y parcial en otro 30%. La técnica se extendió a otros países y se utilizó en decenas de miles de personas con neurosífilis, combinada con quimioterapia arseno-bismútica^{1,8}.

La aplicación de la malarioterapia a la parálisis general progresiva marcó uno de los grandes hitos de la ciencia médica de la época, pero también tuvo sus inconvenientes. La práctica era complicada y precisaba de la renovación permanente del reservorio humano para mantener la infección activa, lo que sólo era posible en grandes asilos. Además, se producían algunas muertes en pacientes debilitados y existían contraindicaciones para su uso⁹.

Este procedimiento también se empleó en la esquizofrenia y otras enfermedades mentales, pero los beneficios no compensaban los riesgos que suponía aplicarlo en pacientes con buen pronóstico vital y en los que la respuesta al tratamiento era menos evidente que en la neurosífilis¹⁰.

Otras formas de piritoterapia

El rápido desarrollo de la piritoterapia se debió al éxito de la malarioterapia en la parálisis general progresiva. Aunque también se utilizaron otros gérmenes como los de la fiebre recurrente y el sodoku, se buscaron alternativas que no provocasen una infección en los enfermos. Se probaron agentes microbianos como la tuberculina de Koch, la vacuna antichancro (Dmelcos), las vacunas antitífica y antivariólica, saprofitos vivos (saprovitán), proteínas de un *coli* no patógeno (pyrifer) y lipopolisacáridos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella typhi* (pirogenal)^{3,11}. Este último producto se elaboró en los años cincuenta en el departamento del Instituto Gamaleya de Moscú que dirigía Juan Planelles¹². También se usaron por vía intramuscular productos orgánicos como la leche y sus derivados, el phlogetan y el nucleinato sódico. Entre los agentes químicos podemos citar a la sulfosina, la esencia de trementina subcutánea, que provocaba el absceso de fijación, y metales como la plata coloidal intravenosa (electrargol). Asimismo, se emplearon métodos físicos como baños calientes, diatermia por ondas largas, ondas hertzianas cortas, aire caliente e infrarrojos^{3,11,13}.

La piritoterapia fue perdiendo terreno en el tratamiento de las psicosis funcionales durante la segunda mitad de los años treinta en favor de métodos más modernos y eficaces como las curas de choque con cardiazol, el electroshock y el coma insulínico, que a su vez cedieron paso en los años cincuenta a los modernos psicofármacos¹⁴. En el caso de la neurosífilis fue desplazada en los años cuarenta por la penicilina.

La sulfosina entra en escena

La iniciativa de tratar con sulfosina las enfermedades mentales corresponde al danés Knud Schroeder (1877-1955). Éste era consciente de las complejidades que implicaba la práctica de la malarioterapia en la demencia parálítica, en la que ya tenía experiencia personal¹⁵. En febrero de 1924 administró a un paciente taboparético aceite de azufre por vía intramuscular, lo que le causó

una fiebre elevada seguida de una mejoría sorprendente. Él mismo elaboró la preparación triturando azufre en aceite de oliva esterilizado por calor, en una solución al 1%¹⁶. En esa época ya había inyectado aceite de azufre a pacientes con enfermedades articulares basándose en la experiencia de Meyer-Bisch y Basch sobre la *arthritis deformans*, publicada en 1921^{17,18}.

En el XIII Congreso de Medicina Interna del Norte de Europa celebrado en Copenhague en junio de 1927, realizó una comunicación preliminar sobre el efecto terapéutico en la parálisis general progresiva de una suspensión del 1% de azufre en aceite de oliva por vía intramuscular, que más tarde se denominaría Sulfosin, producto que aumentaba la temperatura corporal a 39-40°C. Señalaba que era similar al tratamiento malárico, pero con menos efectos indeseables. Se podía utilizar en pacientes resistentes a la inoculación palúdica o en los que existían contraindicaciones o no podía realizarse por motivos técnicos^{2,19}. Presentó en el congreso siete casos de demencia parálítica tratados con sulfosina, de los que cinco experimentaron una remisión o una mejoría importante, y alentó a sus colegas a que la probaran^{15,18}. En 1929 publicó nuevos resultados en *The Lancet*¹⁹, revista en la que en los años siguientes aparecieron numerosas publicaciones sobre el tema.

Knud Schroeder había nacido en Copenhague y se graduó en medicina en 1903. Trabajó en hospitales de esa ciudad y en el laboratorio de su universidad. Desde 1912 fue jefe del departamento médico del Hospital de la Ciudad y el Condado de Odense. Ostentó diversos cargos directivos en la Sociedad Médica Danesa y fue miembro de organizaciones para la lucha contra la tuberculosis y el control de las artritis, la Asociación Alemana de Psiquiatría y la Union Thérapeutique francesa^{15,20}.

En 1925, Djamil Tutunji, de Palestina, ya había recomendado la utilización de inyecciones intramusculares de azufre coloidal (Sulfoidol Robin) en la demencia parálítica, un tratamiento como la malarioterapia pero que no provocaba ninguna infección. En su territorio, el paludismo era endémico y la sífilis infrecuente, por lo que animaba a colegas de otros países a emplear esta técnica²¹.

Preparaciones de sulfosina

La sulfosina fue preparada por Schroeder y manufacturada desde 1927 por Lovens Kemiske Fabrik de Copenhague en ampollas de 1, 5 y 10 cc con el nombre de Sulfosin

Leo¹⁸. La solución de azufre al 1% en aceite de oliva cristalizaba con el frío y había que recalentarla suavemente antes de usarla²². Eran preparados de azufre coloidal para inyección intramuscular análogos al Sulfosin, el Sulfoïdol Robin²¹ y Thi-lip Aguetant¹¹ en Francia, y Colsul de Crookes Laboratoires y Collosol Sulphur de British Colloids en Inglaterra²³. Años después se elaboraron nuevas formulaciones como Neosulfosin²² y Anaesthesulf²⁴, ambas con sulfosina asociada a benzocaína para mitigar el dolor que provocaba. Otra presentación era Sulfosin fortior, con azufre al 2%, útil para reducir el volumen de la inyección cuando se precisaban dosis elevadas^{2,22}. El efecto de todos los preparados sobre la elevación de la temperatura corporal fue similar^{23,25,26}.

En la URSS y las repúblicas postsoviéticas se ha utilizado la sulfosina con el nombre de Sulfozin o Sulfozinum, con azufre disuelto generalmente en aceite de melocotón, o de oliva y girasol, con preparaciones al 0,37%, 1% y 2%, que actualmente se suelen elaborar en el propio hospital. Si no se usaba por motivos disciplinarios o represivos, se inyectaban previamente 0,5-2 ml de novocaína al 2%^{2,27}.

Modo de administración de la sulfosina

Schroeder inyectaba la sulfosina por vía intramuscular profunda en la cara lateral del fémur entre los tercios medio y superior del muslo, a nivel subperióístico. La máxima temperatura se alcanzaba aproximadamente a las 12 horas después de la inyección, con un pico máximo breve seguido de un descenso lento durante 24-48 horas. Se comenzaba con una dosis de 0,5-1,0 cm³ y se incrementaba 1 cm³ de manera gradual hasta alcanzar eventualmente los 10-12 cm³. La siguiente dosis se daba cuando ya no había fiebre, con una frecuencia aproximada de dos a tres veces por semana. Se administraba una serie de 10 inyecciones y si no se producía una mejoría clínica, se repetía otra al cabo de unas dos semanas, sin que generalmente se dieran más de tres series. La inyección provocaba hipersensibilidad y dolor severo en el lugar de inyección y limitación antiálgica de la movilidad de las extremidades inferiores durante dos o tres días¹⁹. Más tarde, la administración fue intraglútea profunda, que era menos dolorosa^{22,28,29}, y ocasionalmente debajo de los omóplatos². Se administraba preferentemente a primera hora de la mañana² o a media tarde para no interferir con el sueño nocturno^{25,30,31}.

Se alcanzaba en casi todos los pacientes una temperatura superior a los 39°C (102°F) y en más de la mitad por encima de los 40°C (104°F)³². Raramente se producían escalofríos. Lo que más destacaba era una leucocitosis de 20-35.000 células, con un 80-90% de polimorfonucleares. Los pacientes presentaban una ligera disminución de la presión arterial, astenia y anorexia, y perdían entre cuatro y siete kilos de peso en un curso de diez inyecciones. Las dosis finales de 8-10 cm³ podían destruir gran cantidad de músculo. Si se administraba más de una serie de tratamiento podía quedar fibrosis, cicatrices y pérdida de función muscular de manera residual³³.

Sulfosina en la neurosífilis

La sulfosina estaba indicada en la parálisis general progresiva y otras formas de neurosífilis, sífilis hereditaria y serorresistente³⁴. Schroeder recomendaba tratar la sífilis con sulfosina incluso en niños y lactantes, embarazadas, ancianos y tuberculosos pulmonares inactivos¹⁹. Kallmann la usaba en todos los casos de parálisis general progresiva mayores de 60 años y también si tenían obesidad, deterioro físico, taboparálisis y tuberculosis³⁵.

En la parálisis general progresiva, Schroeder consideraba equivalente el tratamiento con sulfosina a la malarioterapia, pero sin sus efectos peligrosos. Su principal inconveniente era el intenso dolor local que provocaba. Se podía utilizar en centros con pocos pacientes que no tenían capacidad para mantener una cepa de *Plasmodium vivax*, la semilla palúdica, que además causaba una enfermedad con posibles complicaciones, entre las que se incluía la mortalidad. Los pacientes también recibían quimioterapia arseno-bismútica^{9,32,36}.

Schroeder trató 14 casos de parálisis general progresiva con Sulfosin, logrando en todos ellos una elevación de la temperatura superior a 39°C. La respuesta fue de remisión y alta en ocho pacientes, de los que cinco parecían curados. También trató seis enfermos con sífilis cerebrospinal, de los que tres se curaron, y ocho tabéticos que remitieron, lo mismo que sucedió con la atrofia óptica de otro tabético⁹.

Marcuse y Kallmann trataron 32 enfermos con un 59% de remisiones, y Jacobsen y Smith a otros 27, de los que remitieron el 32%. Warstadt obtuvo peores resultados con 11 casos, cinco de ellos rebeldes a la malarioterapia, de los que sólo dos remitieron⁹. En otra publicación de Franz Kallmann, de 402 paralíticos del Anstalt Herzberge

de Berlín, trató a 32 con sulfosina, en los que logró seis remisiones completas y siete parciales (43%)³⁵.

En Inglaterra, Laptain trató con Sulfosin a 12 pacientes con parálisis general progresiva avanzada. Dos remitieron y fueron dados de alta, y nueve mejoraron en mayor o menor grado³⁷. En cambio, Patterson y Switzer trataron en 1930 a 19 pacientes con parálisis general progresiva sin lograr las elevadas temperaturas de los casos de Schroeder ni sus resultados clínicos³⁸.

En Estados Unidos, Kuhns y Wilgus usaron la sulfosina durante 1928-1929 en 100 paréticos, hallando que un 58% mejoraban, y Read trató otros 14 pacientes con marcada mejoría en 11, de los que ocho experimentaron una remisión completa³⁹.

En 1928, el psiquiatra japonés Takase Kiyoshi ensayó la administración intramuscular de azufre en 74 casos de parálisis generales progresivas y tabes dorsales, mostrando que era igual de eficaz que la malarioterapia²⁰.

Winkler trató cinco casos de atrofia óptica tabética, de los que mejoraron tres, mientras que de los cinco pacientes que trató Stiefler no mejoró ninguno de la atrofia óptica, pero todos lo hicieron de la sintomatología tabética¹⁹. Schroeder publicó en 1932 cuatro casos de queratitis parenquimatosa sifilítica y Larsen otros 17 más entre 1933 y 1939, todos tratados con éxito²².

Sulfosina en las psicosis funcionales

Desde finales de los años veinte hasta mediada la década de 1930 proliferó la piretoterapia en las psicosis no luéticas con agentes como la sulfosina, menos peligrosos y más fáciles de utilizar que la malarioterapia. Sus resultados fueron globalmente más modestos que en la neurosífilis.

Entre sus primeros pacientes, Schroeder trató con Sulfosin a seis esquizofrénicos, de los que tres experimentaron una buena remisión y dos más, una mejoría parcial⁴⁰. Loberg utilizó este fármaco en 135 esquizofrénicos, de los que 62 experimentaron remisiones, aunque sólo fueron permanentes en 12 de ellos. Marcuse y Kallmann lo probaron en 46 esquizofrénicos, de los que 16 mejoraron, volviendo cuatro de ellos a la vida normal. Salinger trató a otros 16, entre los que logró cuatro remisiones⁴¹. Langelüdekke trató con sulfosina a 35 esquizofrénicos, de los que mejoraron el 51,4%. En un grupo control de 60 pacientes

de características similares, que no recibieron el fármaco, pero sí los mismos cuidados, mejoró el 23,3%²⁶.

En Gran Bretaña, Collingwood Fenwick trató a 30 varones jóvenes con demencia precoz con Sulfosin. Respondieron ocho con remisión completa y siete con mejoría importante³⁰. McCartan trató 23 casos de demencia precoz con Sulfosin, de los que siete mejoraron, cuatro de manera importante y tres, moderada⁴². Minski utilizó sulfosina en 20 casos de esquizofrenia, de los que dos se recuperaron completamente, otro con gran mejoría y un cuarto con remisión transitoria⁴¹. McCowan y Northcote trataron con Sulfosin y Collosol 45 casos con psicosis funcionales. En 21 de ellos con esquizofrenia avanzada, cinco experimentaron una ligera mejoría y uno se recuperó completamente. De los 13 con esquizofrenia de poco tiempo de evolución mejoraron seis, uno con remisión completa. Los seis pacientes con psicosis maniaco-depresiva mejoraron. Estos autores británicos tenían pocas dudas de que el beneficio era principalmente psicológico por el dolor y malestar causados por el fármaco y la atención estrecha de enfermería, que interrumpían su vida de fantasía²³. Macmillan y Wyllie trataron 21 casos de psicosis persistentes con sulfosina, entre los que hubo siete mejorías moderadas y una recuperación en un caso de melancolía. Consideraban a este fármaco como el agente ideal para producir fiebre, pero con poco beneficio clínico⁴³.

En Francia, Henri Claude y su grupo protocolizaron en 1933 la piretoterapia con aceite azufrado asociada a sales de oro para la demencia precoz. Reconocían la doble dificultad que suponía la incertidumbre diagnóstica y la evolución desconcertante de la enfermedad. Las formas confusionales respondían más rápidamente y mejor en personas jóvenes y con debut reciente. En 1935, Claude y Dublineau presentaron 34 casos de demencia precoz tratados con sulfosina asociada a sales de oro, de las que 13 remitieron completamente y siete de manera parcial o transitoria⁴⁴. Donnadieu y Lôo en 1934 trataron con Sulfosin a diez pacientes con demencia precoz, obteniendo una remisión completa en tres. Las formas agudas surgidas de una vida casi normal eran las más accesibles al tratamiento²⁹. Trillot, tras una experiencia inicial de cuatro mujeres esquizofrénicas tratadas con Sulfosin, de las que dos se curaron, presentó en 1937 a 19 más, observando que ocho mejoraron de manera importante y tres, pasajera. También recomendaba el tratamiento en las fases iniciales de la psicosis⁴⁵.

Ceroni trató en Italia con azufre piretogénico a 50 pacientes con diferentes enfermedades mentales. Los resultados fueron particularmente buenos en el grupo maniaco-depresivo, mientras que resultaron desalentadores en los esquizofrénicos. También fracasó entre los epilépticos que recibieron el tratamiento⁴⁶.

En los países endémicos en paludismo, como la India o Palestina, existían muchas personas resistentes a la infección y muy pocos sifilíticos con afectación del sistema nervioso. Si se utilizaba en ellos la malarioterapia, tenía poco efecto^{13,20,21}, lo que también se observó en algunas zonas de España como las provincias de Cáceres y Sevilla²⁸. En agosto de 1930, Jal Dhunjibhoy, superintendente del Ranchi Mental Hospital de la India, ensayó el tratamiento con sulfosina en 100 pacientes psicóticos por el método de Schroeder, con quien mantenía correspondencia. Miembro de la comunidad parsi, con formación europea, preparaba personalmente la solución de azufre al 1% disuelto en aceite de oliva y la aplicaba a trastornos mentales resistentes a otros tratamientos. No tenía casos de neurosífilis. De los 100 primeros enfermos que trató en 18 meses, 37 padecían psicosis maniaco-depresiva, 44 esquizofrenia y ocho psicosis epiléptica. Globalmente, 13 remitieron y 39 mejoraron, aunque 18 de estos recidivaron. De los epilépticos no mejoró ninguno³¹. Para 1933 ya había ensayado este tratamiento en 215 pacientes y en 1937 ya llevaba más de 500, utilizándolo de rutina en las nuevas admisiones hospitalarias de psicosis y psiconeurosis²⁰.

La piretoterapia en general tuvo poco efecto positivo en la esquizofrenia. En 1932, Gino Nutini recogió 1795 casos de demencia precoz tratados en las diferentes modalidades, entre los que se produjo un 10% de curaciones y un 30% de mejorías⁴⁷. En 1934, Jørgen Ravn insistía en los errores que se producían en el diagnóstico de la esquizofrenia, las recuperaciones espontáneas y la tendencia que tenían estos pacientes a reaccionar al tratamiento por sugestión. Aportaba su evolución clínica en una tabla con 366 pacientes ya publicados tratados con Sulfosin y otros 1543 sin tratamiento. Los porcentajes de curaciones y recuperaciones se correspondían bastante entre las dos tablas y concluyó que todo lo bueno que hiciese el Sulfosin era por sugestión. Tampoco se podían realizar ensayos clínicos, no había posibilidad de utilizar un grupo control⁴⁸.

Sulfosin en España

La malarioterapia en la parálisis general progresiva fue introducida en España por Rodríguez Lafora en 1924 y Vallejo Nágera en 1927, siendo este último su principal defensor¹⁴. Aunque también se usó para tratar psicosis funcionales, dados sus efectos secundarios y la posible mortalidad, se emplearon otros procedimientos menos complicados como la vacuna antitífica y antivariólica, pyrifer, saprovitán, el absceso de fijación con trementina y Sulfosin, así como algunos métodos físicos^{7,49}.

Mendiguchia, Martín-Vegué y Fernández Méndez, del Manicomio de Leganés, publicaron en agosto de 1930 un artículo sobre ocho pacientes que habían tratado entre cuatro y seis meses antes con Sulfosin. Se trataba de seis casos con demencia precoz, en los que hubo una mejoría parcial, y dos con parálisis general progresiva avanzada, en los que sólo advirtieron un efecto sedante³⁶. En 1931, Enrique Fernández Sanz, director de este manicomio, habló en la Academia Nacional de Medicina sobre la sulfoterapia en psiquiatría. Proponía utilizarla en la demencia paralítica y la esquizofrenia, aspirando a sustituir a la malarioterapia. Encontró en su empleo una intensidad de acción y unas particularidades que la hacían destacarse de los medicamentos similares. Habían tratado con Sulfosin a cuatro pacientes con parálisis general, logrando en uno de ellos una remisión que ya duraba siete meses. Desde principios de enero hasta octubre de 1930 lo habían inyectado a 11 esquizofrénicos, en los cuales se obtuvo una rápida y profunda modificación del cuadro clínico, reintegrándose de forma más o menos completa a la vida real, con reinserción al mundo familiar en cuatro casos⁵⁰. Algunos de los pacientes ya habían sido presentados en el artículo de Mendiguchia y cols³⁶.

Rodríguez Arias, Pons Balmes y Juncosa, presentaron en 1931 su experiencia preliminar con Sulfosin en el Sanatorio de Sant Boi de Llobregat. Mostraron las gráficas de ocho casos (figura 1) con diversas patologías mentales sin pronunciarse sobre la respuesta clínica, expresando las ventajas de obtener una fiebre elevada y reproducible, con pocos efectos indeseables²⁸. Rodríguez Arias y Pons Balmes publicaron en 1932 una monografía sobre la piretoterapia en neuropsiquiatría. En ella afirmaban haber tratado unos 30 casos de esquizofrenia con Sulfosin (figura 2), en los que solamente habían observado algunas remisiones transitorias³.

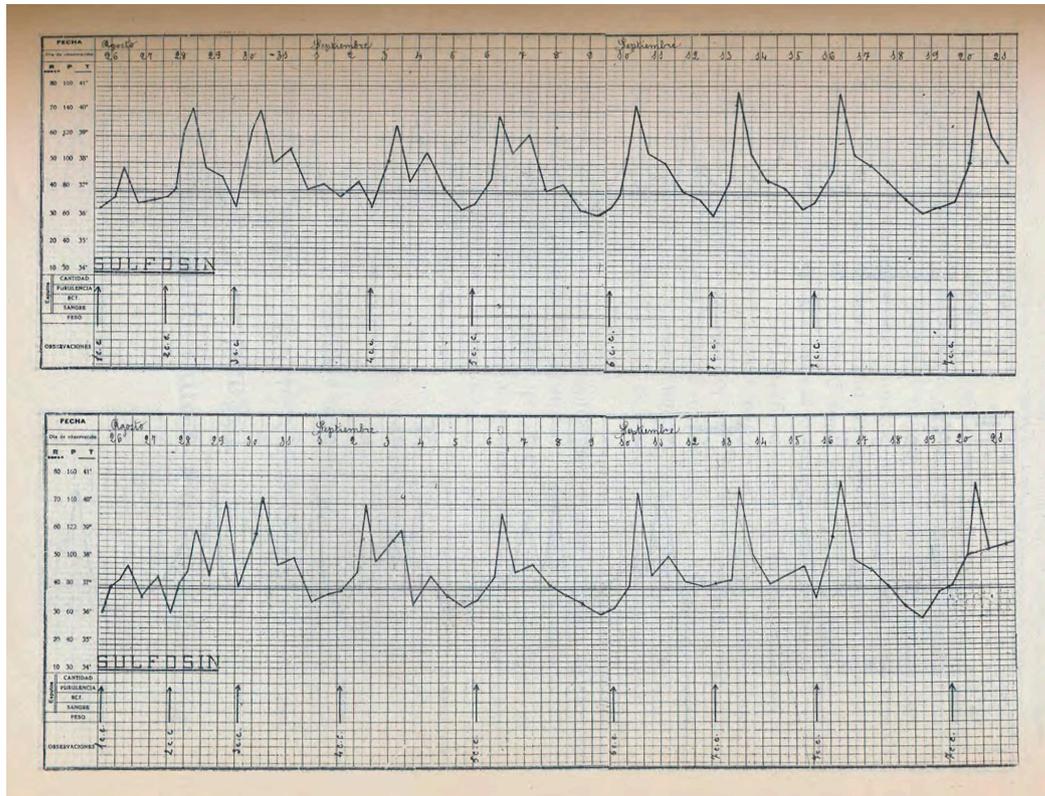


Figura 1. Gráficos de temperatura de pacientes tratados con Sulfosin en el Sanatorio de Sant Boi de Llobregat (1931)²⁸

Bordas-Jané, de la Clínica Mental de Santa Coloma de Gramanet, refiere que hasta 1934 se habían tratado en el centro 43 pacientes con Sulfosin. Entre los nueve casos de parálisis general progresiva, que también recibieron arsenicales y bismuto, dos experimentaron remisiones completas y otros dos, mejorías que permitieron la readaptación social. En los 18 esquizofrénicos tratados se obtuvieron escasos resultados, con una remisión total y cuatro pasajeras. Hubo una buena respuesta en seis pacientes psiconeuróticos y dos postencefálicos, y pobre en dos epilépticos. Las mejores respuestas se dieron en pacientes en estado de agitación. Los resultados fueron mejores que en un grupo similar de pacientes tratados con esencia de trementina⁵¹.

En el Manicomio de Conxo, en Santiago de Compostela, de 178 pacientes del periodo 1924-1932, recibieron diferentes tratamientos 58, el 56% de ellos con esquizofrenia y el 9% con psicosis maniaco-depresiva. El tratamiento más utilizado fue la piretoterapia con Sulfosin en un 24%, el absceso de fijación en un 21% y la

maliarioterapia en un 17%⁴⁹. José Pérez López-Villamil, profesor auxiliar de la Facultad de Medicina de Santiago y psiquiatra del Manicomio de Conxo, escribió en 1931 una tesis doctoral sobre el tratamiento piretoterápico no malárico de 43 pacientes con esquizofrenia, algunos de ellos tratados con Sulfosin. Encontró escasa respuesta clínica, con sólo un 13,8% de mejorías. Concluía que la piretoterapia era poco útil para obtener remisiones, ya que no llegaban a la cuarta parte. En la tesis presentaba también un estudio histológico del cerebro de siete conejos, en los que estudió las reacciones de la microglía después de inyectar diversos agentes piretoterápicos^{10,49,52}.

En 1934 Jaume Pi-Sunyer estudió la fisiología de la regulación térmica inyectando Sulfosin en perros y conejos⁵³.

En una monografía publicada en 1940, Ramón Sarró consideraba que, a la inversa de la parálisis general progresiva, los agentes químicos como el Sulfosin le parecían más eficaces que la maliarioterapia en la esquizofrenia⁵⁴.



Figura 2. Publicidad de Sulfosin Leo (1932)³

A partir de 1934 se fueron introduciendo en España las nuevas terapias en psiquiatría como el choque con cardiazol, el coma insulínico y la terapia electroconvulsiva, y se fue abandonando la piritoterapia, que también fue sustituida por la penicilina en el caso de la neurosífilis⁵⁵. En 1945 todavía se usaba Sulfosin en Guipúzcoa⁵⁶.

Sulfosin en otras afecciones del sistema nervioso y diversas patologías

Schroeder utilizó la sulfosina en cuatro casos de parkinsonismo postencefálico y una probable enfermedad de Parkinson, experimentando todos ellos una mejoría, cuatro de manera muy marcada. Verploegh también trató un caso de enfermedad de Parkinson que mejoró de manera extraordinaria después de cuatro inyecciones de sulfosina. Stiefler la empleó en 15 casos de parkinsonismo postencefálico que mejoraron moderadamente⁴⁰.

Los resultados en la esclerosis múltiple fueron contradictorios. Schroeder trató tres casos sin ningún efecto terapéutico, observando además que quedaron con micción imperiosa al final del tratamiento, lo que también sucedió en un paciente de Bichel. En cambio, Stiefler trató 12 pacientes con resultados alentadores⁴⁰. En el caso de la epilepsia hubo poca respuesta en diferentes series^{31,46,51}.

Schroeder refería en 1938 que se había comenzado a usar sulfosina en la brucelosis y la poliomielitis anterior aguda³⁴. También se probó en la lepra, sin resultados claros²⁴.

Asimismo, se empleó la sulfosina para el tratamiento de la artritis reumatoide y otros trastornos reumáticos^{17,57}.

Jiménez Díaz recomendaba en 1953 utilizar Sulfosin en las crisis asmáticas persistentes. Doblaba la dosis progresivamente hasta alcanzar entre cuatro y seis episodios de fiebre superior a 39°C⁵⁸.

Eriksson-Lihr de Helsinki usaba en 1955 Sulfosin por vía intramuscular para tratamientos de desensibilización inespecífica en alérgicos, con buenos resultados⁵⁹.

Mecanismos de acción de la piritoterapia y la sulfosina

Mackay inyectó dosis elevadas de sulfosina a conejos, hallando lesiones locales y necrosis. Atribuía la fiebre a la liberación de proteínas del músculo por el azufre o por irritación del sulfuro de hidrógeno en los tejidos. La inyección provocaba una reacción necrótica con destrucción de tejido muscular y marcada reacción inflamatoria. Sugería que la respuesta del organismo a la inyección de azufre era dependiente de la absorción gradual de proteínas y sus fragmentos³³.

En la neurosífilis se producía la destrucción de espiroquetas por aumento de la temperatura corporal y una respuesta biológica a la presencia de proteínas y otros agentes exógenos inespecíficos, potenciando los mecanismos de defensa cerebrales contra esta enfermedad¹³.

Se ha relacionado la elevación de la temperatura corporal que desencadena la piritoterapia con una hiperactivación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal con liberación de corticotropina, hormona liberadora de corticotropina y cortisol, que se acompaña de una leucocitosis neutrofílica y del aumento de la función tiroidea y suprarrenal y del sistema nervioso simpático. Se produce la liberación de prostaglandinas, leucotrienos y citocinas inflamatorias, que activan el centro termorregulador del hipotálamo y producen fiebre. También aumenta la permeabilidad vascular y de las barreras tisulares, incluida la barrera hematoencefálica, para células y factores inmunes, así como para antibióticos y fármacos psicotrópicos. Afecta al equilibrio de la neurotransmisión, sobre todo de las monoaminas, ácido gamma-aminobutírico, opioides y endocannabinoides, proteínas de shock térmico y el estrés oxidativo⁶⁰.

Como ya se ha comentado anteriormente, el efecto beneficioso de la sulfosina sobre las psicosis funcionales pudo ser parcial o completamente de origen psicógeno a causa de que el malestar y el dolor producidos por la inyección, así como una atención más estrecha por parte de enfermería, contribuían a un mayor contacto con el medio^{23,43}.

Sulfosina en la URSS y las repúblicas postsoviéticas

Como resultado de comparar varios métodos piretoterápicos en la URSS, a partir de 1934 la sulfosina, a la que denominaron Sulfozin o Sulfozinum, fue considerada el agente más suave, seguro y eficaz para producir fiebre terapéutica. Se utilizó para tratar la neurosífilis hasta la llegada de la penicilina, y de manera continuada para las enfermedades mentales clásicas, como la esquizofrenia y otras psicosis, la depresión, la histeria, la descompensación en psicópatas agresivos y explosivos, y el abuso de alcohol y drogas. Su uso ha sido más prolongado que en Occidente; incluso en una guía de 2002 todavía se recomendaba para la depresión resistente². También se ha utilizado en el caso de resistencia a fármacos psicotrópicos para mejorar su absorción^{2,61}.

En 1941, Smorodinskaya publicó 150 casos de esquizofrenia tratados con sulfosina que presentaron remisiones en el 16,7% y mejorías en otro 32,1%⁶². Psiquiatras prestigiosos como Gurevich en 1949 y Gilyarovskiy en 1954 la recomendaban como alternativa a la malarioterapia en la parálisis general progresiva y la esquizofrenia, incluida su forma lenta, y otras enfermedades mentales. Malkin en 1956, en una revisión de varias series de esquizofrénicos tratados con sulfosina refería un 18,7% de remisiones completas y un porcentaje significativo de remisiones parciales, con mejor respuesta en adolescentes y adultos jóvenes².

Kameneva consideraba en 1957 que en algunas formas de esquizofrenia la terapia con insulina o sulfosina era más importante que los psicofármacos², aunque hacía poco tiempo que se había aprobado el primer neuroléptico en la URSS, la clorpromazina (Aminazin) en 1955⁶³. Detengoff en 1957 usaba en las psicosis esquizofrénicas agudas dosis iniciales elevadas de sulfosina, reduciéndolas gradualmente a medida que mejoraban, mientras que en las formas crónicas comenzaba por dosis bajas, que iba incrementando. También la utilizaba para la esquizofrenia lenta de bajo grado de manera

diaria con dosis bajas que no producían fiebre, pero creía que poseían un efecto desintoxicador. El mismo autor la seguía recomendando en 1969 para aliviar la agitación psicomotora aguda en esquizofrénicos, estados maníacos y pacientes con depresión agitada. En un estudio ucraniano de 1995, 26 esquizofrénicos recibieron sulfosina con efectos positivos. Platinov recomendaba en ese mismo año dosis moderadas de antipsicóticos asociados a dosis hipoglucemiantes de insulina y dosis suaves de sulfosina².

Los narcólogos soviéticos trataron con sulfosina a los pacientes con abuso o síndrome de abstinencia alcohólicos. Wismont refería en 1985 que reducía los síntomas del síndrome de abstinencia y el deseo patológico de alcohol, e interrumpía su consumo excesivo. Baybabayeva en 2012 todavía la recomendaba en la adicción a drogas, en especial para el abuso de alcohol y la abstinencia de opioides^{2,60,64}.

La psiquiatría punitiva

La sulfosina se convirtió en un símbolo de la psiquiatría punitiva soviética, que tuvo lugar entre las décadas de 1960 y 1980 para aislar de la sociedad a los disidentes políticos y religiosos, miembros de minorías étnicas y otras personas incómodas para el régimen. Se utilizó sulfosina para castigar a estos disidentes y a los enfermos mentales que violaban la disciplina de los hospitales psiquiátricos⁶⁵. Personas mentalmente sanas pasaron años recluidas en instituciones psiquiátricas recibiendo dosis elevadas de fármacos psicotrópicos e inyecciones de sulfosina. Los tratamientos de choque, como el electroshock, el coma insulínico o la atropina, rara vez se usaron debido a su complejidad técnica y a que era más sencillo emplear sulfosina y neurolépticos para mantener el orden en el centro^{2,66}.

La ‘Cruz de Sulfozina’ se utilizó en los hospitales psiquiátricos para castigar los delitos más graves como el robo, el intento de fuga o la agresión a otros internos. Se trataba de cuatro inyecciones administradas al mismo tiempo debajo de ambos omóplatos y en las nalgas, con los pacientes fijados a la cama. Otra forma temible de castigo era la combinación de sulfosina con dosis elevadas de haloperidol, que causaban dolor intenso, fiebre alta y discinesias agudas. En algunos centros había salas de ocho a diez camas dedicadas exclusivamente a pacientes que recibían sulfosina (figura 3). Después de un curso de Sulfozin cambiaba radicalmente el comportamiento del

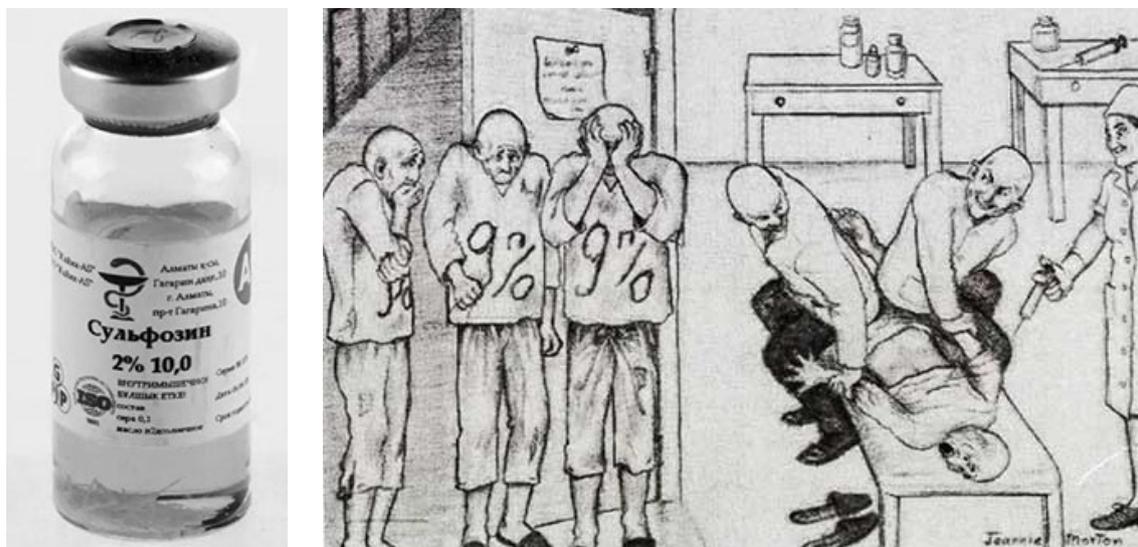


Figura 3. Día del azufre. Procedimiento de administración de sulfosina en un hospital psiquiátrico de la Unión Soviética (Fuente: <http://nonkill.info/phiscant/algogens.shtml>).

internado. Los drogadictos aseguraban que la abstinencia de heroína era “un balbuceo infantil en el césped” en comparación con la *sulfa*, apelativo debido a que en ruso Sulfozin (Сульфозин) se pronuncia *Sulfagin*^{27,61}. Ello también ha dado lugar a que en ocasiones sea confundida en la literatura inglesa con la Sulfazina, nombre comercial de la sulfasalazina, un fármaco utilizado en la enfermedad inflamatoria intestinal⁶⁷.

Esta práctica fue alentada aprovechando la subjetividad del diagnóstico psiquiátrico y la falta de pruebas diagnósticas objetivas. Muchos disidentes fueron acusados de padecer una esquizofrenia lenta, concepto desarrollado por la Escuela de Moscú, liderada por Andrei Snezhnevsky, que aportó el marco teórico para justificarlo. Se consideraba una categoría diagnóstica independiente, no una fase prodrómica de la esquizofrenia. Entre sus síntomas destacaban la alteración de la personalidad, con pesimismo, escasa adaptación social o conflicto con las autoridades. Las personas que la padecían se desenvolvían bien en la vida social, pero sobrevaloraban la injusticia y albergaban ideas grandiosas para reformar la sociedad. Tenían una noción exagerada de su propia rectitud y de que sus derechos eran atropellados. Cuando eran examinadas

por psiquiatras independientes, se demostraba que no sufrían ninguna enfermedad mental⁶⁶.

Muchos psiquiatras se convirtieron en investigadores y carceleros. Los disidentes, acusados de agitación antisoviética, propaganda, calumnias al estado o gamberrismo, eran enviados al Instituto Serbsky de Moscú para un examen mental. Allí eran estudiados por especialistas que podían someterlos a custodia de naturaleza médica si consideraban que sufrían una enfermedad mental, quedando ingresados en hospitales psiquiátricos especiales de máxima seguridad, denominados popularmente *psijushkas* o psicoprisiones, sin abogados ni tribunales de por medio. Si renunciaban a sus convicciones, se les consideraba curados. Miles de ciudadanos soviéticos sufrieron el abuso psiquiátrico y por lo menos varios centenares de ellos recibieron Sulfozin y neurolépticos a dosis elevadas⁶⁶.

En la época de Gorbachov se atenuó la represión y una delegación de expertos norteamericanos visitó el país en 1989. Sus miembros pudieron entrar en los hospitales psiquiátricos, consultar historias clínicas y entrevistar a personas ingresadas, evidenciando la represión en individuos que no padecían ninguna enfermedad mental⁶⁷. Con la caída de la Unión Soviética desapareció

oficialmente la psiquiatría represiva sistemática, pero aún continuó activa en algunas ocasiones⁶⁶.

Sulfozin en la Rusia postsoviética

La sulfosina no está prohibida actualmente en Rusia y otras repúblicas postsoviéticas. La Orden n° 470 del Ministerio de Salud de la URSS del 15 de agosto de 1989 “sobre el consentimiento para el uso de sulfozina y otros métodos de tratamiento de choque” limitó su uso y el del coma insulínico, la terapia electroconvulsiva y otros tratamientos similares si no existía un consentimiento por escrito del paciente o sus representantes legales. Además, sólo podían ser indicados por una comisión médica. Estas normas aún continúan vigentes²⁷.

En pleno siglo XXI, Bekker y Bykov han descrito dos casos de pacientes esquizofrénicos en los que los psicofármacos y otros métodos resultaron inefectivos, y la remisión sólo se logró al añadir inyecciones de Sulfozin. Consideran que se canceló demasiado pronto la piritoterapia y la sulfosina en particular, que en algunos casos puede ser de utilidad, en lo que coinciden algunos autores occidentales^{2,4,8}.

Desde 2014 se ha incrementado la represión psiquiátrica en Rusia, sobre todo a personas que se mostraron contrarias a la anexión de Crimea. Algunos de los internados en hospitales psiquiátricos han podido comprobar cómo se siguen utilizando neurolépticos a dosis altas en tratamientos prolongados. Algunos activistas por los derechos humanos o que protestan por la corrupción en Rusia y otras antiguas repúblicas soviéticas son recluidos con el diagnóstico de trastorno emocional de la personalidad, que sustituye al antiguo de esquizofrenia lenta. Hay quejas de prisioneros de colonias y hospitales penitenciarios de Omsk, Krasnoyarsk, Sarátov, Vladímir y otros lugares, que reciben palizas, corrientes eléctricas, quemaduras, violaciones y otras torturas, así como envenenamiento, extorsión económica y múltiples inyecciones con dosis elevadas de Aminazin (clorpromazina), *Madam Depo* (Moditen Depot, flufenazina) y Zalasta (olanzapina), pero actualmente no se refieren directamente al uso de sulfosina^{2,68-70}.

La cuestión de la piritoterapia en Occidente en el siglo XXI

En los últimos años se han vuelto a describir unos pocos casos de remisión de un trastorno mental tras presentar

un síndrome febril. Sani y cols. publicaron en 2007 el caso de un paciente con trastorno esquizoafectivo de inicio agudo que a los 12 días de evolución desarrolló fiebre causada por una infección urinaria y se retiraron los psicofármacos. Cuando remitió el cuadro febril también desaparecieron los síntomas psicóticos⁷¹. En 2016, Zuschlag y cols. comunicaron el caso de una mujer con un trastorno esquizoafectivo resistente a los psicofármacos y la terapia electroconvulsiva que entró en remisión tras sufrir una bacteriemia con fiebre elevada de 40°C⁴. En realidad, hay que tener en cuenta que existen más casos de estados febriles que empeoran o desencadenan brotes psicóticos que los que los mejoran, por lo que el efecto de la fiebre en los accesos de enfermedad mental es ambivalente⁷¹.

Algunos autores han planteado volver a utilizar la piritoterapia en algunas ocasiones y se ha probado la inoculación del paludismo en el SIDA y la enfermedad de Lyme. Ciudadanos norteamericanos con enfermedad de Lyme viajan a México para ser tratados con malarioterapia. En 2014 se observó en África que en los pacientes con coinfección por paludismo y virus del Ébola se incrementaba el tiempo de supervivencia⁸.

Conclusiones

La sulfosina ha tenido un recorrido azaroso a lo largo de estos casi 100 años de existencia. Como otros agentes piritoterápicos, tuvo su época de esplendor en las décadas de 1920 y 1930. Se instauró como alternativa a la malarioterapia en el tratamiento de la neurosífilis y otras enfermedades mentales, por los problemas que esta comportaba. La sulfosina fue uno de los más seguros y fiables para producir fiebre, aunque sus inyecciones provocaban un intenso dolor local, que se intentó paliar asociándola a un anestésico.

Los resultados de la sulfosina fueron moderados en la parálisis general progresiva, una enfermedad que en pocos años conducía inexorablemente a la muerte. En la esquizofrenia y otros trastornos mentales funcionales los efectos resultaron más modestos y a menudo contradictorios, lo que hay que contemplar dentro del contexto de la época, carente de tratamientos más eficaces. En pocos años, la aparición de las terapias de choque en psiquiatría y el uso de la penicilina en la sífilis desplazaron a los tratamientos piritoterápicos.

No obstante, la sulfosina continuó empleándose sin interrupción en la URSS, incluso cuando a mediados

de los años cincuenta aparecieron los modernos psicofármacos. Aunque oficialmente se usó con fines terapéuticos, en las últimas tres décadas del régimen soviético fue utilizada en los hospitales psiquiátricos como medida disciplinaria y para castigar a los disidentes dentro del ámbito de la psiquiatría punitiva. Actualmente ha caído en desuso, pero todavía se emplea ocasionalmente en la Rusia actual y otras antiguas repúblicas soviéticas.

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés. Este trabajo es original. No ha sido presentado en la Reunión Anual de la SEN, ni tampoco en otras reuniones o congresos, ni previamente en ninguna otra revista. No ha recibido ningún tipo de financiación pública o privada.

Bibliografía

- Whitrow M. Wagner-Jauregg and fever therapy. *Med Hist*. 1990;34:294-310.
- Bekker RA, Bykov Yu V. Sul'fozin – Produkt psikhiatricheskoy shkoly SSSR: Terapevticheskiy agent ili sredstvo karatel'noy psikhiiatrii? [La sulfosina es un producto psiquiátrico de las escuelas de la URSS: ¿Agente terapéutico o un medio de castigar en psiquiatría?] *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2017;9:214-42.
- Rodríguez Arias B, Pons Balmes J. *Piretoterapia en neuropsiquiatría*. Barcelona: Llibreria Catalònia; 1932.
- Zuschlag ZD, Lalach CJ, Short EB, Hamner M, Kahn DA. Pyrotherapy for the treatment of psychosis in the 21st century: a case report and literature review. *J Psychiatr Pract*. 2016;22:410-5.
- Gonnet L. *Histoire de la psychiatrie russe. Réflexions sur la construction du savoir psychiatrique* [tesis doctoral]. Marsella: Universidad de Aix-Marseille; 2019.
- Zakon SJ, Neymann CA. Alexander Samoilovich Rosenblum: his contribution to fever therapy. *Arch Derm Syphilol*. 1943;48:52-9.
- Villasante O. Malaria therapy in Spain: 100 years after its introduction as a treatment for the general paralysis of the insane. *Hist Psychiatry*. 2020;31:325-40.
- Woesner ME. What is old is new again: The use of whole-body hyperthermia for depression recalls the medicinal uses of hyperthermia, fever therapy and hydrotherapy. *Curr Neurobiol*. 2019;10:56-66.
- Schroeder K. Le traitement par le soufre (Sulfosine) de la paralysie générale et de quelques autres maladies syphilitiques ou non du système nerveux central. *Ann Med Psychol*. 1930;12:190-7.
- Villasante O. La malarioterapia en el tratamiento de la parálisis general progresiva: primeras experiencias en España. En: Martínez-Pérez J, coord. *La medicina ante el nuevo milenio: una perspectiva histórica*. Cuenca (ES): Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha; 2004.
- GrandQuebec.com: Le Québec dévoile ses mystères [Internet]. [s.l.]: GrandQuebec.com; © 2015. Pyrétoterapie [consultado 2 sep 2021]. Disponible en: <https://grandquebec.com/sante/pyrethotherapie/>
- Marco Igual M. *Los médicos republicanos españoles en la Unión Soviética*. Barcelona: Flor del Viento; 2010.
- Epstein SH, Solomon HC. Fever therapy in diseases of the nervous system. *Med Clin North Am*. 1940;24:1555-72.
- Dualde Beltrán F. *El concepto de esquizofrenia en los autores españoles a través de sus publicaciones psiquiátricas españolas (1939-1975)* [tesis doctoral]. Valencia (ES): Universidad de Valencia; 2004.
- Borgbjaerg A. Knud Schroeder. *Dansk Biografisk Leksikon*. 18 julio 2011 [consultado 3 sep 2021]. Disponible en: https://biografiskleksikon.lex.dk/Knud_Schroeder
- Kragh JV. "Fumbling in the dark". Malaria, sulfosin and metallosal in the treatment of mental disorders in Denmark, 1917-1937. En: Schmuhl W, Roelcke V, eds. "Heroische therapien". *Die deutsche Psychiatrie im internationalen Vergleich, 1918-1945*. Göttingen (DE): Vallstein Verlag; 2013. p. 100-13.
- Meyer-Bisch R, Basch E. Über das Schicksal parenteral verabreichten Schwefels und seinen Einfluss auf den Stoffwechsel. *Biochem Ztschr Berlín* 1921;118:39-49.
- Schroeder K. Über Schwefelbehandlung der Dementia paralytica und anderer metaluetischer Affektionen des Zentralnervensystems. *Klin Wchnschr*. 1927;6:2189-91.
- Schroeder K. The sulfosin treatment of general paralysis. *Lancet*. 1929;2:1081-4.
- Ernest W. Practising "colonial" versus "modern" psychiatry in British India? Treatments at the Indian Mental Hospital at Ranchi, 1925-1940. En: Ernest W, Mueller T, eds. *Transnational psychiatries. Social and cultural histories of psychiatry in comparative perspective, c.1800-2000*. Newcastle upon Tyne (GB): Cambridge Scholars Publishing; 2010. p. 80-115.
- Tutunji DF. Subcutaneous injection of colloidal sulphur in neuritis. *Lancet*. 1925;206:408.
- Larsen V. Parenchymatous syphilitic keratitis and syphilitic atrophy of the optic nerve treated with sulfosin. *Br J Ophthalmol*. 1939;23:585-621.
- McCowan PK, Northcote MLM. Sulphur therapy in the psychoses. *Lancet*. 1932;220:237-9.
- Notch B, Velasco F. Some experiences in the treatment of leprosy by artificially induced fevers; preliminary report. *J Philipp Isl Med Assoc*. 1935;15:602-9.
- Harris NG. Treatment of general paralysis of the insane by injection of sulfur. *Lancet*. 1930;215:1068-9.
- Langelüddeke A. Schwefelbehandlung bei Schizophrenie. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr*. 1934;149:499-513.
- Evseev B. Sul'fazinovyy Krest [Cruz de Sulfazina].

- [consultado 14 sep 2021]. Disponible en: <https://partsford.ru/raznoe-2/sulfazinovyj-krest-boris-evseev-sulfazinovyj-krest-literatura-elektronnyj-literaturnyj-zhurnal.html>
28. Rodríguez Arias B, Pons Balmes J, Juncosa J. El Sulfosin como producto piretógeno. *Arch Neurobiol (Madr)*. 1931;11:532-8.
 29. Donnadieu A, Lóo P. Pyrétothérapie soufrée dans la démence précoce. *Ann Med Psychol*. 1934;92:702-13.
 30. Collingwood Fenwick PC. The sulphur treatment of dementia praecox. *Lancet*. 1931;217:241-2.
 31. Dhunjibhoy JE. Sulphur treatment in mental diseases: an experimental study of 100 cases. *Ind Med Gaz*. 1932;67:612-7.
 32. Schroeder K. Sulfosin therapy in general paralysis of the insane. *Lancet*. 1930;216:549.
 33. Mackay RP. The use of sulphur for the production of fever. *Arch NeurPsych*. 1931;26:102-14.
 34. Schroeder K. Le soufre pyrétogène modificateur de maladies infectieuses. *Gazette des Hôpitaux*. 1938;85:1359.
 35. Kallmann F. Die Ergebnisse der Reizfieberbehandlung der Paralyse in der Anstalt Herzberge (mit besonderer Beriieksichtigung der Sulfosinbehandlung). En: Bonhoeffer K, Jossman P, eds. *Ergebnisse der Reiztherapie bei progressiver Paralyse*. Berlín: [s.n.]; 1932. p. 22-64.
 36. Mendiguchia A, Martín-Vegué A, Fernández-Méndez E. La piretoterapia por el azufre en el tratamiento de la psicosis. *La Medicina Íbera*. 1930;24:205-7.
 37. Laptain JHR. Pyrexial treatment of G.P.I. with Sulfosin. *Lancet*. 1931;217:635.
 38. Patterson WG, Switzer SRL. Sulfosin therapy in general paralysis of the insane. *Lancet*. 1930;216:348-9.
 39. Day RF. Induced pyrexia: a resume of artificial fever therapy with special emphasis on recent methods [tesis doctoral]. Omaha (NE): University of Nebraska Medical Center; 1935.
 40. Schroeder K. Über die Sulfosinbehandlung von nichtsyphilitischen Zentralnervensystem - Erkrankungenen (postenzephalitischer Parkinsonismus, disseminierte Sklerose) und Schizophrenie. *Dtsch Med Wochenschr*. 1929;55:1711-2.
 41. Minski L. Sulfosin therapy in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1931;77:792-803.
 42. McCartan W. Treatment of dementia praecox with sulfosin. *Lancet*. 1932;219:340-1.
 43. Macmillan D, Wyllie AM. Sulphur, turpentine and alepol injections in persistent psychosis. *Lancet*. 1931;217:909-11.
 44. Claude H, Dublineau J. Resultats de la pyrétothérapie soufrée associé aux sels d'or dans 34 cas d'états dits de démence précoce. *Ann Med Psychol*. 1935;15: 513-14;553-83.
 45. Trillot J. A propos du traitement de certaines maladies mentales par les injections d'huile soufrée. Résultats obtenus dans le service des femmes de l'Asile d'Albi. En: Combemal P, ed. *Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française*. XLIIe Session; 30 jun-3 jul 1937; Nancy, Francia. París: Masson et Cie., éditeurs; [s.d.]. p.364-74.
 46. Ceroni L. La sulfopiretoterapia nelle malattie mentali. *Rass Studi Psichiatri*. 1933;22:77.
 47. Nutini G. La terapia febrile nella demenza precoce. *Rass Studi Psichiatri*. 1932;21:128-44.
 48. Ravn J. Sulfosin treatment of schizophrenia. *Br Med J*. 1934;1:E73.
 49. Rodríguez Noguera MV, Simón Lorda D, Balseiro Mazaira E, Moreira Martínez MM, Rodríguez Carmona L. Piretoterapias, curas de Sakel, electroshock y otras terapias (Psiquiatría en Galicia-España, 1916-1984). En: Pereira AL, Pita RJ, eds. *História interdisciplinar da loucura, psiquiatria e saúde mental-VII*. Coimbra: SHIS/GHSCT-CEIS20, Universidade de Coimbra; 2017. p. 93-110.
 50. Fernández Sanz E. Sulfoterapia en psiquiatría. En: [s.n.]. *Anales de la Academia Nacional de Medicina (segunda época)*. Madrid: Imp. Sáez Hermanos; 1931. tomo 2, p. 317-21.
 51. Bordas-Jané R. Resultados obtenidos en la piretoterapia química en los enfermos mentales. *Med Clin (Barc)*. 1934;22:371-80.
 52. López Pérez-Villamil J. La piretoterapia no malárica en diversas formas de esquizofrenia: estudio de las reacciones de la microglía a varios agentes piretoterápicos. Santiago de Compostela (ES): Establecimiento Tipográfico Faro de Vigo; 1931.
 53. Pi-Suñer Bayo J. La mobilització acuosa en la regulació tèrmica. *Annals Academia Medicina Barcelona*. 1934;16:203-10.
 54. Sarró Burbano R. Tratamiento moderno de las esquizofrenias. Barcelona: Colección Española de Monografías Médicas; 1940.
 55. Consiglieri A, Villasante O. Neuropsiquiatría de posguerra: una aproximación a la población manicomial de Leganés. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 2007;27:119-41.
 56. Martín Zapirain I. Eromena, azpimemoria eta isiltasuna(k) idatzen: hutsune bihurtutako emakumeak garaiko gizartearen eta moralen ispilu [tesis doctoral]. San Sebastián (ES): Universidad del País Vasco; 2015.
 57. Schroeder K. Svovlfeber (Sulfosin) ved arthriter. *Nord Med*. 1951;46:1437.
 58. Jiménez Díaz C. El asma y afecciones afines (Normas prácticas de diagnóstico y tratamiento). Madrid: Paz Montalvo; 1953.
 59. Quarles van Ufford WJ. The therapy of bronchial asthma: proceedings of the International Round Table Friendship Meeting of Allergologists held at Utrecht, Holland in 1955. Leiden: H.E. Stenfert Kroesse; 1956.
 60. Bykov YV, Bekker RA. Pirogenal v psikhiatrii, nevrologii i narkologii: istoriya, mekhanizmy lechebnogo vozdeystviya i rezul'taty [Pirogenal en psiquiatría, neurología y narcología: historia, mecanismos de acción terapéutica y resultados]. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2017;9:101-36.
 61. Kamenchenko P. «Byl by chelovek - diagnoz naydetsya» Kak v SSSR neugodnykh nasil'no otravlyali v psikhbol'nitsy

- i podvergali muchitel'nym protseduram ["Si hubiera un hombre, habría un diagnóstico". Cómo en la URSS los que no les gustaban eran enviados a la fuerza a hospitales psiquiátricos y sometidos a dolorosos procedimientos] [consultado 12 sep 2021]. Disponible en: <https://lenta.ru/articles/2020/05/16/psycho3/>
62. Smorodinskaya AS. Sulphur therapy in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 1941;94:228.
 63. Zajicek B. The psychopharmacological revolution in the USSR: schizophrenia treatment and the thaw in Soviet psychiatry, 1954-64. *Med Hist.* 2019;63:249-69.
 64. Sytinsky IA, Gurevitch ZP. Modern methods in treatment of chronic alcoholism: a review of the Soviet literature. *Addict Behav.* 1976;1:269-79.
 65. Kiffer PB. Actors in a "cheap comedy": dissidents in soviet psychiatric hospitals, 1968-1974 [tesis doctoral]. Chapel Hill (NC): University of North Carolina; 2015.
 66. Marco Igual M. El abuso político de la psiquiatría soviética. Una mirada desde el siglo XXI. En: Cuerda Galindo E, López-Muñoz F, eds. Cuando la medicina no cura. La participación del personal sanitario en torturas, genocidios y experimentos al margen de los códigos éticos. Madrid: Delta Publicaciones; 2020. p.259-317.
 67. Report of the U.S. delegation to assess recent changes in Soviet psychiatry. *Schizopr Bull.* 1989;15:1-219.
 68. Masyuk EV. Ukol «Madam Depo» V uchrezhdeniya FSIN vernulas' karatel'naya psikhatriya [Inyección "Madame Depot". La psiquiatría punitiva regresó a las instituciones del Servicio Penitenciario Federal] [Internet]. 18 ago 2018 [consultado 8 sep 2021]. Disponible en: <https://novayagazeta.ru/articles/2018/08/18/77533-ukol-madam-depo>
 69. Albertova R. Pytki, nasiliye, vymogatel'stva: istorii iz Saratovskoy bol'nitsy dlya osuzhdennykh [Tortura, violencia, extorsión: historias del hospital de Saratov para convictos]. 3 abr 2021 [consultado 16 sep 2021]. Disponible en: <https://www.idelreal.org/a/31182281.html>
 70. Kirillova K. Karatel'naya psikhatriya: kak v Rossii boryutsya s inakomyслиyem [Psiquiatría punitiva: cómo Rusia está luchando contra la disidencia]. 12 sep 2016 [consultado 15 sep 2021]. Disponible en: <https://ru.krymr.com/a/27981326.html>
 71. Sani G, Manfredi G, Pacchiarotti I, Caltagirone SS, Mancinelli I, Koukopoulos AE, et al. A case of resolution of an acute psychotic episode after high fever. *CNS Spectr.* 2007;12:447-50.