

¿Es aún válida la división entre antipsicóticos "clásicos" y "atípicos"?

Stucchi-Portocarrero, Santiago

¿Es aún válida la división entre antipsicóticos "clásicos" y "atípicos"?

Revista de Neuro-Psiquiatría, vol. 82, núm. 3, 2019

Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372062284008>

DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v82i3.3575>

¿Es aún válida la división entre antipsicóticos "clásicos" y "atípicos"?

Is the division between "classic" and "atypical" antipsychotics still valid?

Santiago Stucchi-Portocarrero
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú
Hospital Víctor Larco Herrera, Perú

DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v8i3.3575>
Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372062284008>

Recepción: 09 Julio 2019
Aprobación: 06 Septiembre 2019

RESUMEN:

El desarrollo de los antipsicóticos "atípicos" o "de segunda generación" despertó grandes expectativas a partir de la década de 1990, al atribuírseles mayor eficacia y tolerabilidad que los antipsicóticos "típicos", "clásicos" o "de primera generación", merced al impacto de una enorme campaña publicitaria por parte de la industria farmacéutica. Sin embargo, diferentes estudios no han podido demostrar en forma fehaciente la pretendida superioridad de aquel grupo de medicamentos en términos de eficacia, prevención de recaídas o producción de efectos adversos. Por otro lado, la clasificación de antipsicóticos "clásicos" y "atípicos" tampoco se puede sustentar en base a estructura química, mecanismos de acción, costos o antigüedad, dada la heterogeneidad que exhiben ambos grupos. Por tales motivos, se plantea que la dicotomía existente debería descartarse.

PALABRAS CLAVE: antipsicóticos, esquizofrenia, industria farmacéutica, neurolépticos.

ABSTRACT:

The development of "atypical" or "second generation" antipsychotics, generated great expectations from the 1990s, as they were attributed more efficacy and tolerability than the "typical", "classic" or "first generation" antipsychotics, due mostly to the impact of a huge advertising campaign by the pharmaceutical industry. However, different studies have not been able to prove, in a categorical way, the alleged superiority of that group of drugs in terms of efficacy, prevention of relapses or production of adverse effects. On the other hand, the classification of "classic" and "atypical" antipsychotics cannot be supported either by factors such as chemical structure, mechanisms of action, costs or years in the market, given the heterogeneity that both groups exhibit. For such reasons, it is suggested that the existing dichotomy should be ruled out.

KEYWORDS: antipsychotics, neuroleptics, pharmaceutical industry, schizophrenia.

INTRODUCCIÓN

En 1958 hizo su aparición la clozapina, un medicamento con actividad antipsicótica que no generaba los efectos extrapiramidales (EEP) propios de la clorpromazina y otros neurolépticos existentes hasta ese momento (1). Debido a que el dogma imperante exigía que todo antipsicótico debía provocar parkinsonismo, y además por su potencial para inducir agranulocitosis, la clozapina fue relegada y su uso no se extendió de manera importante hasta la década de 1990, cuando fue reintroducida en el mercado farmacológico (1), y sirvió de inspiración para el desarrollo de otros medicamentos que fueron englobados bajo la denominación común de "antipsicóticos atípicos" o "de segunda generación" (ASG) -entre ellos la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona, la amisulprida y el aripiprazol-, en contraposición a los "antipsicóticos atípicos", "clásicos" o "de primera generación" (APG).

Los nuevos medicamentos generaron muchas expectativas; se habló de una "revolución farmacológica" (2), se dijo que "no cabe duda que el uso de los antipsicóticos atípicos es muy superior al de los típicos" (3), y que "la era de los antipsicóticos convencionales, a pesar de sus éxitos, ha terminado" (4). Inclusive en los medios de prensa no médicos se publicaron declaraciones de expertos, muchos de ellos relacionados con la industria farmacéutica; por ejemplo, Alan Schatzberg declaró en 1996 a *The New York Times* que la olanzapina era "un avance potencial de tremenda magnitud" (5) (años después se reveló que

Schatzberg recibió US \$ 10-50 mil anuales de Eli Lilly, el laboratorio fabricante de la olanzapina de marca, entre los años 2000 y 2007) (6).

A los ASG se les atribuyó una serie de ventajas: menor inducción de EEP e hiperprolactinemia, mejor control de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia y eficacia en la esquizofrenia resistente al tratamiento (7,8), y hasta se les reconocieron presuntos efectos "neuroprotectores" contra el deterioro cognitivo de la esquizofrenia (9,10). Pese a que desde el inicio se admitió que no se trataba de un grupo homogéneo, que el concepto mismo de "atipicidad" era dudoso, y que con el pasar de los años han surgido serias objeciones sobre la tan anunciada superioridad de los nuevos medicamentos, la clasificación de "antipsicóticos clásicos y atípicos" se ha mantenido en uso.

Estructura química y mecanismo de acción

Tanto los APG como los ASG incluyen moléculas con estructuras químicas bastante disímiles, tales como fenotiacinas (clorpromazina, trifluoperazina y tioridazina), butirofenonas (haloperidol y pimozida), dibenzacepinas (clozapina), benzamidas (sulpirida y amisulprida) y benzisoxazolas (risperidona), por poner solo algunos ejemplos (8). El efecto antipsicótico de los APG se ha centrado en el bloqueo de los receptores D2, en tanto que la acción de los ASG se ha atribuido al antagonismo de los receptores 5HT2 en mayor proporción que los receptores D2, y a una disociación rápida de los receptores D2; no obstante, la amisulprida actuaría a través del bloqueo de los receptores D2 y D3, en tanto que el aripiprazol lo haría mediante un agonismo parcial de los receptores D2 (11). Algunos autores han llegado a postular la denominación de "antipsicóticos de tercera generación" para individualizar el mecanismo de acción del aripiprazol y otros fármacos nuevos como brexpiprazol y cariprazina (12). Sin embargo, no se ha demostrado fehacientemente que tales mecanismos de acción sean los verdaderos o los únicos responsables del control de los síntomas psicóticos (13,14), aunque algunas publicaciones actuales lo afirman categóricamente (15). La misma hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia -el pilar de la farmacodinamia de los antipsicóticos- ha sido objeto de cuestionamientos (16,17).

Eficacia

Los estudios que comparan la efectividad de los APG y ASG han mostrado resultados muy variables; muchos de ellos se hicieron por tiempos relativamente breves, con dosis inadecuadas de medicamentos y/o fueron financiados por la industria farmacéutica (18). Se ha descrito que los estudios dependientes de los laboratorios favorecen al medicamento patrocinado hasta en el 90% de los casos, y que el sesgo se puede producir en las dosis elegidas de los fármacos, en los criterios de inclusión, en los métodos estadísticos y en el hecho de no publicarse los resultados desfavorables (19,20).

Un ensayo controlado del año 2003, no auspiciado por las compañías farmacéuticas, no reportó diferencias significativas entre la olanzapina y el haloperidol (más benzotropina) en el control de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, en la calidad de vida ni en la aparición de EEP (21). Una revisión sistemática del Instituto Noruego de Salud Pública, hecha en el 2009, no halló diferencias significativas entre APG y ASG en términos de eficacia, aunque sí una mayor frecuencia de EEP entre los APG, y de síndrome metabólico entre los ASG (22). Un meta-análisis publicado en el 2009 encontró una mayor eficacia en el control de los síntomas psicóticos y negativos de la esquizofrenia para la amisulprida, clozapina, risperidona y olanzapina en comparación con los APG, pero no encontró esa ventaja para otros ASG (23). Un ensayo clínico del 2014 comparó el ASG paliperidona palmitato con haloperidol decanoato (24), en tanto que un estudio retrospectivo de cohortes publicado en el mismo año comparó risperidona de acción prolongada con

diferentes APG de depósito (25); ninguno de los dos estudios encontró ventajas significativas para los ASG de depósito.

El ensayo controlado CATIE, auspiciado por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos, y publicado en el 2005, comparó el APG perfenazina con los ASG risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona, en un grupo de 1493 pacientes, y encontró que la tasa global de abandono antes de los 18 meses fue del 74%; la olanzapina fue el único medicamento con un tiempo de discontinuación significativamente mayor que la perfenazina, aunque también fue el más asociado a aumento de peso y elevación en la glucosa y los lípidos (26). El ensayo controlado CUtLASS 1, financiado por el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, y publicado en el 2006, comparó los APG clorpromazina, flupentixol, haloperidol, loxapina, metotrimoprazina, sulpirida, trifluoperazina, zuclopentixol, flufenazina decanoato, flupentixol decanoato, haloperidol decanoato, pipotiazina palmitato y zuclopentixol decanoato, con los ASG risperidona, olanzapina, amisulprida, zotepina y quetiapina, en una población de 227 pacientes a lo largo de 1 año; el estudio no encontró ventajas para los ASG respecto a los APG en términos de calidad de vida o control de síntomas (27).

Por otro lado, en la mayor parte de los estudios no se puede precisar si el supuesto alivio de los síntomas negativos se refiere a los síntomas negativos primarios o a los secundarios provocados por los síntomas positivos, los síntomas depresivos o los EEP (28,29,30). La evidencia actual pareciera indicar que no hay una diferencia importante entre los APG y los ASG al respecto (30). Otro tanto ocurre con las deficiencias cognitivas de la esquizofrenia. Algunos ensayos clínicos han mostrado beneficios de ASG individuales al ser comparados con APG (31,32). Un meta-análisis del 2005 concluyó que los ASG producen un leve alivio de las mismas, pero las respuestas varían según el fármaco y el dominio cognitivo analizado (33). Sin embargo, no queda claro si los ASG realmente mejoran el estado cognitivo o simplemente no generan el mismo deterioro que los APG (34), considerando además que con los APG de alta potencia es habitual el uso coadyuvante de anticolinérgicos, que contribuyen al déficit cognitivo (35). Asimismo, se ha planteado que las alteraciones metabólicas asociadas con más frecuencia a algunos ASG, podrían generar deficiencias cognitivas en el largo plazo (36). Es más, otros reportes mencionan una asociación directa entre el uso de risperidona y deterioro de la memoria espacial de trabajo (37) y del aprendizaje procedimental (38). Una investigación del 2017 encontró que el bloqueo crónico de los receptores 5-HT_{2A} que producen los ASG llevaría a una expresión incrementada de las proteínas HDAC2, responsables del deterioro cognitivo observado con estos fármacos (39).

En cuanto a la esquizofrenia resistente al tratamiento, solo la clozapina ha demostrado repetidamente su superioridad frente a los otros antipsicóticos, principalmente los APG (40,41,42,43), aunque un meta-análisis del 2016 encontró que la evidencia a favor de la clozapina respecto a otros ASG era débil (44). No hay datos suficientes que respalden el uso de otros ASG en la esquizofrenia refractaria (29).

Prevención de recaídas

Dos meta-análisis, del 2003 y el 2013, reportaron que los ASG tenían una ligera ventaja respecto a los APG en la prevención de recaídas (45,46). Otro meta-análisis del 2016 encontró diferencias menores entre los diferentes antipsicóticos en la prevención de recaídas; curiosamente, tanto la olanzapina (un ASG) como la flufenazina decanoato (un APG) se asociaron con las tasas más bajas (47).

Efectos extrapiramidales, hiperprolactinemia y síndrome metabólico

La capacidad para generar EEP es muy variable entre los diferentes ASG, al ser comparados entre sí y con los APG. La clozapina, la olanzapina y la quetiapina provocan considerablemente menos EEP, pero otros

ASG tienen inclusive un perfil mayor para inducir tales efectos que algunos APG (48,49). Particularmente, la risperidona parece generar parkinsonismo con una frecuencia similar a los APG (50), en tanto que para el aripiprazol se ha descrito una presentación considerable de acatisia (51). Por su parte, la tioridazina, considerada como un APG, es conocida por su baja capacidad para inducir EEP (52); también la sulpirida ha demostrado baja incidencia de EEP, pero las opiniones sobre su "atipicidad" están divididas (53,54).

Una meta-regresión del 2000 encontró una gran heterogeneidad entre los estudios analizados sobre eficacia y tolerabilidad de los ASG respecto a los APG, y concluyó que los resultados favorables hacia los ASG eran mayormente consecuencia de las dosis altas utilizadas con los APG de control, de modo que en los estudios que emplearon dosis ≤ 12 mg/día de haloperidol, los ASG no demostraron beneficios en términos de eficacia ni tolerabilidad (55). Esto fue luego refutado por otro meta-análisis del 2003, que interpretó el efecto de la dosis de haloperidol como un artefacto, aunque coincidió en que los ASG no eran un grupo homogéneo (56).

Algunas investigaciones de seguimiento no han encontrado diferencias significativas entre APG y ASG en cuanto a la aparición de EEP (57,58), y un meta-análisis del 2009 informó que todos los ASG generaban menos EEP al ser comparados con el haloperidol, pero solo la clozapina, la olanzapina y la risperidona demostraban dicha ventaja al ser comparados con APG de baja potencia (23). El mencionado estudio CATIE tampoco encontró diferencias significativas entre los APG y los ASG en la aparición de EEP (26).

Específicamente, el síndrome neuroléptico maligno se ha asociado con más frecuencia al uso de APG de alta potencia (8), pero un seguimiento de casos publicado en el 2018 reportó que el riesgo con APG de baja potencia era similar al riesgo con los ASG (59). Por su parte, la discinesia tardía era menor entre los usuarios de ASG con respecto a los APG según una revisión sistemática del 2004, mas las dosis de haloperidol utilizadas como comparador eran usualmente elevadas (60). Una investigación prospectiva publicada en el 2010 no encontró diferencias importantes entre APG y ASG en la inducción de discinesia tardía (61), y una revisión del 2018 concluyó que la discinesia tardía continúa afectando a 1/4-1/3 de usuarios de antipsicóticos, sean APG o ASG, con la única excepción de la clozapina (62). Sin embargo, un meta-análisis del 2018 encontró una clara menor incidencia de discinesia tardía con los ASG respecto a los APG (63).

También la asociación con hiperprolactinemia es bastante dispar entre los diferentes ASG, siendo la risperidona y la amisulprida potentes inductores de tal efecto, en tanto que la clozapina, la quetiapina y el aripiprazol parecen estar exentos del mismo (8,29,64,65).

El síndrome metabólico es otra consecuencia adversa para la cual los ASG demuestran un perfil muy heterogéneo, describiéndose que la clozapina y la olanzapina tienen el riesgo más alto entre todos los antipsicóticos, en tanto que la ziprasidona y el aripiprazol presentan el riesgo más bajo (66,67).

DISCUSIÓN

Si bien el concepto de "atipicidad" pudo ser válido inicialmente, cuando la clozapina demostró que el control de la psicosis no tenía que ir necesariamente ligado a la inducción de parkinsonismo, en el presente la división entre APG "clásicos" y ASG "atípicos" no se puede sustentar firmemente en la estructura química, la acción farmacológica, la eficacia contra los síntomas positivos, negativos o cognitivos de la esquizofrenia, la prevención de recaídas ni la inducción de efectos extrapiramidales, hiperprolactinemia o síndrome metabólico, dada la gran heterogeneidad que exhiben las diferentes moléculas incluidas en cada grupo. Ni siquiera podría establecerse la diferencia en términos de antigüedad, pues como hemos visto, la clozapina -la *fonset origo* de los ASG- precedió en su aparición a algunos de los APG (por ejemplo el zuclopentixol, introducido en 1978) (68). Quizás el único factor unificador para los ASG podría haber sido su elevado costo -de ahí que alguien haya propuesto sarcásticamente cambiar el calificativo "atípicos" por "costosos" (69)-, pero en los últimos años la difusión de las versiones genéricas de la clozapina y la risperidona ha posibilitado un precio mucho más accesible para estos medicamentos.

Pese a la endeble demostración de superioridad y a sus costos, las prescripciones y ventas de los ASG han crecido enormemente a lo largo de los años, desplazando a los APG y extendiendo su uso a múltiples condiciones. Así, las ventas de antipsicóticos pasaron de US \$ 6,2 millones en 1995 a 16,7 millones en el 2008, mientras que las ventas de APG en el mismo periodo disminuyeron de US \$ 5,2 millones a 1 millón (70). Según Randall Stafford, los médicos tienen "una tendencia a pensar que lo nuevo debe ser mejor" (70). Y el público usuario también.

El éxito del concepto de "atipicidad" no puede explicarse entonces solo por cuestiones científicas, sino que ha sido necesaria una intensa campaña de propaganda por parte de la industria farmacéutica, amparada a su vez en la hegemonía de un modelo biológico de la psiquiatría, que pretende explicar cualquier trastorno mental en base a desarreglos neuroquímicos, y que ha postergado otras modalidades terapéuticas de tipo psicosocial (71,72). En palabras de Peter Jones, quien lideró el estudio CUtLASS: "¿Por qué estábamos tan convencidos (de la superioridad de los ASG)? Creo que las compañías farmacéuticas hicieron un gran trabajo en la venta de sus productos. Eso es ciertamente un problema" (73). La denominación de "atípico" se ha convertido así en una suerte de cliché comercial utilizado por cada nuevo fármaco antipsicótico "yo también", que es promocionado como otra "innovación de la psicofarmacología" por las casas farmacéuticas y sus corifeos. Por ejemplo, en el 2015 el palmitato de paliperidona –que no es más que el metabolito activo de la risperidona en su versión de liberación prolongada- fue presentado en el Perú por el laboratorio Janssen como "un avance en el campo de la esquizofrenia" (74). La promoción de los nuevos fármacos llegó en su momento a minimizar o inclusive negar sus efectos metabólicos; tal fue el caso del video "El mito de la diabetes", difundido por el laboratorio Eli Lilly para favorecer a su producto olanzapina (75). Según Tim Kendall: "La historia de los antipsicóticos atípicos es una historia del triunfo del lucro sobre el beneficio para el paciente, del *marketing* sobre la ética" (18).

También el nombre resulta influyente para la aceptación de los nuevos productos. En un inicio, a la clorpromazina y sus derivados se les llamó "tranquilizantes mayores" o "neurolépticos", pues se pensó que su acción principal consistía en generar indiferencia ante situaciones críticas, tales como un episodio psicótico; esto cambió en la década de 1970, cuando se asumió que tales medicamentos actuaban específicamente sobre la psicosis, mediante la regulación de la dopamina, y fue ahí cuando comenzó a predominar el término "antipsicótico" (Moncrieff ha denominado a esto el paso de un modelo centrado en el fármaco a uno centrado en la enfermedad) (76). En cuestiones de *marketing*, el vocablo "neuroléptico" recuerda además una característica indeseable del producto (77). Para que la noción de "atipicidad" se desarrollara en todo su esplendor, fue necesaria adicionalmente la aparición y difusión, en la década de 1980, del concepto de síntomas "positivos" y "negativos" de la esquizofrenia (78). De este modo, podemos decir que si la palabra "antipsicótico" llevaba a la idea de especificidad terapéutica, el calificativo "atípico" o "de segunda generación" no solo sumaba el aura mágica de la modernidad, sino que apuntaba a una mayor precisión, al funcionar no solo contra la psicosis sino también contra los irreductibles síntomas negativos, mediante la acción sobre neurotransmisores y receptores claramente identificados.

Para Mailman y Murthy: "el uso de la terminología de la 'X generación' puede llevar rápidamente a una Torre de Babel", que termine siendo incomprensible, y por lo tanto inútil (14). En lugar de seguir planteando progresivas generaciones farmacológicas, sería más beneficioso enfocarse en el perfil individual de cada producto en cuanto a los efectos que induce en los usuarios, aun cuando la respuesta de estos suele ser también muy variable. Algunos autores han querido salvar la idea planteando un "espectro" o "criterios de atipicidad" (79,80,81), pero no vemos cómo esto puede ayudar al conocimiento de los mecanismos de acción de los antipsicóticos ni al desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. Otros han propuesto reemplazar el término "antipsicóticos atípicos" por solo "antipsicóticos", reservando la denominación "neurolépticos" únicamente para los "típicos" (13); creemos que tal dicotomía resulta falaz, al establecer una diferencia cualitativa en la capacidad para controlar los síntomas psicóticos entre ambos grupos, diferencia que en

general no existe, según hemos visto. Coincidimos más bien con quienes recomiendan que la separación entre APG "clásicos" y ASG "atípicos" simplemente debería descartarse (18,23,48,82).

CONCLUSIONES

Actualmente, la división entre antipsicóticos "clásicos" y "atípicos" no se puede sustentar en la eficacia, en la prevención de recaídas, en los efectos adversos, en la estructura química, en los mecanismos de acción, y ni siquiera en los costos individuales o en la antigüedad de los medicamentos, dada la heterogeneidad de ambos grupos. Por tal motivo, tal clasificación debería ser dejada de lado.

Declaración de financiamiento y conflictos de intereses: Este trabajo fue autofinanciado.

El autor declara no tener conflictos de intereses

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry*. 2007; 18 (1): 39-60.
2. Eguíluz I. Historia de la psicofarmacología: Bases y aplicación clínica. En: Salazar M, Concha R, Pastor J (ed). *Tratado de Psicofarmacología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. pp. 3-13.
3. López-Mato A, Boullosa Ó. Tratamiento del primer episodio esquizofrénico. En: Téllez-Vargas J, López-Mato A. *Aspectos neurocognoscitivos de la esquizofrenia*. Bogotá: Nuevo Milenio Editores; 2001. pp. 303-320.
4. Ramírez LF. Nuevos antipsicóticos. *Rev Neuropsiquiatr*. 1997; 60 (1): 39-49.
5. The Associated Press. A new drug for schizophrenia wins approval from the FDA. New York: The New York Times; 1996.
6. Grassley CE. Payments to physicians. In: USA Congressional Record. Proceedings and Debates of the 110th Congress, Second Session Volume 154 Part 13. . Washington DC: U.S. Congress; 2008. pp. 7890-7892.
7. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Comprehensive Psychiatry*. 1999; 40 (6): 407-414.
8. Meltzer HY, Bobo WV. Antipsychotics and anticholinergic drugs. In: Gelder MG, Andreasen NC, López-Ibor JJ, Geddes JR. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. New York: Oxford University Press; 2009. pp. 1208-1231.
9. He J, Kong J, Tan QR, Li XM. Neuroprotective effect of atypical antipsychotics in cognitive and non- cognitive behavioral impairment in animal models. *Cell Adh Migr*. 2009; 3 (1): 129-137.
10. Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; 69 (5): 243-258.
11. Meltzer HY. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2002. pp. 819-831.
12. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*. 2018; 23 (8): E2087.
13. Gründer G, Hippus H, Carlsson A. The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re- defined. *Nat Rev Drug Discov*. 2009; 8 (3): 197-202.
14. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des*. 2010; 16 (5): 488-501.
15. Chokhawala K, Stevens L. *Antipsychotic Medications*. Florida: StatPearls Publishing LLC; 2018. (Citado el 1 de julio del 2019). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/#article-17709>. s2
16. Moncrieff J. A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis. *Harv Rev Psychiatry*. 2009; 17 (3): 214-225.

17. Sánchez M. Confusión mereológica y praxis psiquiátrica: Aspectos de la insuficiencia teórica y empírica. *InterSedes*. 2016; 17 (35): 1-28.
18. Kendall T. The rise and fall of the atypical antipsychotics. *Br J Psychiatry*. 2011; 199 (4): 266- 268.
19. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2006; 163 (2): 185- 194.
20. Kelly RE Jr, Cohen LJ, Semple RJ, Bialer P, Lau A, Bodenheimer A, et al. Relationship between drug company funding and outcomes of clinical psychiatric research. *Psychol Med*. 2006; 36 (11): 1647-1656.
21. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290 (20): 2693-2702.
22. Pike E, Leiknes KA, Wisloff T, Ringerike T, Gjertsen MK. Efficacy and safety of first-generation and second-generation anti-psychotic drugs for schizophrenia in adults: An overview of systematic reviews. Oslo: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health; 2009.
23. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta- analysis. *Lancet*. 2009; 373 (9657): 31-41.
24. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, Dominik R, Swartz MS, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311 (19): 1978-1987.
25. Nielsen J, Jensen SO, Friis RB, Valentin JB, Correll CU. Comparative effectiveness of risperidone long-acting injectable vs first-generation antipsychotic long-acting injectables in schizophrenia: results from a nationwide, retrospective inception cohort study. *Schizophr Bull*. 2014; 41 (3): 627-636.
26. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353 (12): 1209- 1223.
27. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63 (10): 1079-1087.
28. Buchanan RW, Gold JM. Negative symptoms: diagnosis, treatment and prognosis. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996; 11 (Suppl 2): 3-11.
29. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Evidence- based pharmacotherapy of schizophrenia. In: Stein D, Lerer B, Stahl SM. *Essential Evidence- Based Psychopharmacology*. New York: Cambridge University Press; 2012. pp. 18-38.
30. Remington G, Foussias G, Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Lee J, et al. Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: an Update. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2016; 3: 133-150.
31. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159 (6): 1018-1028.
32. McGurk SR, Lee MA, Jayathilake K, Meltzer HY. Cognitive effects of olanzapine treatment in schizophrenia. *Med Gen Med*. 2004; 6 (2): 27.
33. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005; 8 (3): 457-472.
34. Vita A, Mussoni C, Deste G, Ferlenghi G, Turrina C, Valsecchi P. Psychopharmacological treatment of cognitive deficits in schizophrenia and mood disorders. *Journal of Psychopathology*. 2018; 24: 62- 72.
35. Hill SK, Bishop JR, Palumbo D, Sweeney JA. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10 (1): 43-57.
36. MacKenzie NE, Kowalchuk C, Agarwal SM, Costa-Dookhan KA, Caravaggio F, Gerretsen P, et al. Antipsychotics, metabolic adverse effects, and cognitive function in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 622.

37. Reilly JL, Harris MS, Keshavan MS, Sweeney JA. Adverse effects of risperidone on spatial working memory in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63 (11): 1189-1197.
38. Harris MS, Wiseman CL, Reilly JL, Keshavan MS, Sweeney JA. Effects of risperidone on procedural learning in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34 (2): 468-476.
39. Ibi D, de la Fuente Revenga M, Kezunovic N, Muguruza C, Saunders JM, Gaitonde SA, et al. Antipsychotic-induced Hdac2 transcription via NF- κ B leads to synaptic and cognitive side effects. *Nat Neurosci*. 2017; 20 (9):1247-1259.
40. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45 (9): 789-796.
41. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med*. 1997; 337 (12): 809-815.
42. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (4): 518-526.
43. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1): CD000059.
44. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, Leucht S. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73 (3): 199-210.
45. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2003; 160 (7): 1209-1222.
46. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry*. 2013; 18 (1): 53-66.
47. Zhao YJ, Lin L, Teng M, Khoo AL, Soh LB, Furukawa TA, et al. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BJPsych Open*. 2016; 2 (1): 59-66.
48. Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Haen E, Zofel P, Koch HJ, Dose M, et al. Typical and atypical antipsychotics--the misleading dichotomy. Results from the Working Group 'Drugs in Psychiatry' (AGATE). *Neuropsychobiology*. 2008; 57 (1-2): 80- 87.
49. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull*. 2012; 38 (1): 167- 177.
50. Knable MB, Heinz A, Raedler T, Weinberger DR. Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. *Psychiatry Res*. 1997; 75 (2): 91-101.
51. Thomas JE, Caballero J, Harrington CA. The incidence of akathisia in the treatment of schizophrenia with aripiprazole, asenapine and lurasidone: A meta-analysis. *Curr Neuropharmacol*. 2015; 13 (5): 681- 691.
52. Nasrallah HA, Tandon R. Classic antipsychotic medications. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Textbook of Psychopharmacology*. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2009. pp. 533-554.
53. Mauri MC, Bravin S, Bitetto A, Rudelli R, Invernizzi G. A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. *Drug Saf*. 1996; 14 (5): 288-298.
54. Lai EC, Chang CH, Kao Yang YH, Lin SJ, Lin CY. Effectiveness of sulpiride in adult patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013; 39 (3): 673- 683.
55. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000; 321 (7273): 1371- 1376.

56. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60 (6): 553-564.
57. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, Anderson GM, et al. Atypical antipsychotics and parkinsonism. *Arch Intern Med*. 2005; 165 (16): 1882-1888.
58. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry*. 2012; 200 (5): 387-392.
59. Schneider M, Regente J, Greiner T, Lensky S, Bleich S, Toto S, et al. Neuroleptic malignant syndrome: evaluation of drug safety data from the AMSP program during 1993-2015. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018; 1: 1-11. doi: 10.1007/s00406-018- 0959-2
60. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (3): 414-425.
61. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, Walsh BC, Sullivan MC, Money R, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71 (4): 463-474.
62. D'Abreu A, Akbar U, Friedman JH. Tardive dyskinesia: Epidemiology. *J Neurol Sci*. 2018; 389: 17-20.
63. Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2018; 17 (3): 330-340.
64. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract*. 2000; 6 (6): 425-429.
65. Kopecek M, Bares M, Svarc J, Dockery C, Horáček J. Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004; 25 (6): 419-422.
66. Manschreck TC, Boshes RA. The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy. *Harv Rev Psychiatry*. 2007; 15 (5): 245-258.
67. Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf*. 2017; 40 (9): 771-781.
68. William Andersen Publishing Inc. *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia*. Third Edition. New York: William Andersen Publishing Inc; 2007. pp. 1102.
69. Balon R. Name for new class of antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (5): 930- 931.
70. Spector R. Evidence lacking for widespread use of costly antipsychotic drugs, says researcher. Stanford: Stanford Medicine News Center; 2011.
71. Ortiz A, De la Mata I. Industria Farmacéutica y Psiquiatría. *Industria Farmacéutica y Psiquiatría. Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 2003; 86: 49-71.
72. Mosher LR, Gosden R, Beder S. Drug companies and schizophrenia: Unbridled capitalism meets madness. In: Read J, Mosher LR, Bentall R. *Models of Madness: Psychological, social and biological approaches to schizophrenia*. New York: Brunner- Routledge; 2004. pp. 115-130.
73. Vedantam S. In antipsychotics, newer isn't better. Washington DC: The Washington Post; 2006.
74. Antara D. Inyectable de Janssen para tratar la esquizofrenia ingresa al Perú. Lima: Diario Médico; 2015.
75. Wilson D. Side effects may include lawsuits. New York: The New York Times; 2010.
76. Moncrieff J. *The myth of the chemical cure: A critique of psychiatric drug treatment*. New York: Palgrave MacMillan; 2008.
77. Medrano J. Las bodas de diamante de la clorpromazina. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 2012; 32 (116): 851-866.
78. Andreasen NC. Positive vs. negative schizophrenia: A critical evaluation. *Schizophr Bull*. 1985; 11 (3): 380-389.
79. Stip E. Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*. 2000; 25 (2): 137-153.

80. Calil HM, Castel S. Antipsicóticos atípicos. In: Téllez-Vargas J, López-Mato A. Aspectos neurocognoscitivos de la esquizofrenia. Bogotá: Nuevo Milenio Editores; 2001. pp. 287-302.
81. Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, Verdesca V, Cini E, Rossi M, et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacol Ther.* 2018; 192: 20-41.
82. Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet.* 2009; 373 (9657): 4-5.