



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

**CRÍTICA DEL CONCEPTO DE ANTIPSICÓTICO ATÍPICO.
UNA PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS
ANTIPSICÓTICOS.**

Antonio Germán Alcántara Lapaz

2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

**CRÍTICA DEL CONCEPTO DE ANTIPSICÓTICO ATÍPICO.
UNA PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS
ANTIPSICÓTICOS.**

Autor: D. Antonio Germán Alcántara Lapaz

**Directores: D.^a Ana María González Cuello
D. José María Alonso Herreros**



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Antonio Germán Alcántara Lapaz

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Crítica del concepto de antipsicótico atípico. Una propuesta de clasificación clínica de los antipsicóticos.

y dirigida por,

D./Dña. Ana María González Cuello

D./Dña. José María Alonso Herrero

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a veinte de septiembre de 2023

Fdo.: Antonio Germán Alcántara Lapaz

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

A Antonio, mi padre,

que me supo inculcar el amor a los libros.

A Isabel, mi madre,

de la que todo fue,

de lo finito y lo infinito.

Agradecimientos

A los directores de esta memoria, Ana María González Cuello y José María Alonso Herreros. Un par de boticarios que se han atrevido con el médico que suscribe estas palabras.

A los servicios de documentación bibliográfica de la Universidad de Murcia y del Servicio Murciano de Salud por su ayuda.

A Lucio Morcillo Moreno, por lo que me enseñó, por lo que aprendí y por cómo me trató.

A Fabián Alonso Pavez Reyes, por ser psiquiatra² y músico.

A María Teresa Castells Mora, seráfica presencia.

A mis hermanos, Isabel, Julián (implacable espuela precisa) y Raúl.

A mi esposa, Delia, compañera de tantos caminos, de los que están por venir.

A mis hijos, Germán y Pablo, un par de buenos tipos.

Resumen

Crítica del concepto de antipsicótico atípico. Una propuesta de clasificación clínica de los antipsicóticos.

Introducción. Actualmente no contamos con herramientas objetivas para elegir fármacos antipsicóticos, por lo que aún se basa en criterios clínicos y empíricos, y por lo tanto, los conceptos que los definen (según efectos terapéuticos y secundarios). Su clasificación es importante para la toma de decisiones sobre su uso. Con la aparición de la clorpromazina en los años cincuenta se establece la noción de neuroléptico como fármaco en el que la actividad antipsicótica está estrechamente relacionada con la provocación de movimientos extrapiramidales. Tras el resurgir de la clozapina en la década de los noventa, y los antipsicóticos que han ido apareciendo, la idea de antipsicótico atípico (como fármaco moderno) se ha impuesto a la de neuroléptico (fármaco clásico y obsoleto). Este esquema dicotómico es discutible y nos parece que no se ajusta a la diversidad de fármacos antipsicóticos.

Objetivos. Describir y analizar el surgimiento, definición y aplicación de los términos neuroléptico y antipsicótico atípico y de los aspectos clínicos y farmacológicos relevantes para ello. De los datos de ensayos clínicos extraer y elaborar los datos e índices que nos permitan clasificar a los fármacos antipsicóticos en torno a las diferencias entre neuroléptico y antipsicótico atípico. Se pretende elucidar si existe un modelo de clasificación categorial que se ajuste a este debate.

Material y métodos. Se redacta un ensayo histórico que describe y analiza la evolución de los fármacos antipsicóticos, los conceptos clínicos que se han empleado en su definición (neuroléptico y antipsicótico atípico) y las clasificaciones que se han ensayado al respecto.

De metaanálisis de ensayos clínicos sobre antipsicóticos en esquizofrenia se extraen datos de eficacia, alteraciones extrapiramidales y alteraciones de la prolactina. Con esto se establecen índices que relacionan la eficacia con los efectos secundarios y se establecen correlaciones entre ellos. Se analiza su distribución mediante un análisis de conglomerados jerárquico siguiendo los métodos de distancia mínima y varianza mínima (Ward) con la distancia euclídea².

Resultados. Se describe la historia de los tratamientos antipsicóticos, en particular respecto de sus hitos más relevantes. La aplicación anestésica de la clorpromazina (Laborit, 1951) y el redescubrimiento de la reserpina por la medicina india, la aplicación de la clorpromazina por Delay y Deniker (1952) y la definición de neuroléptico (1955, 1957) como fármaco antipsicótico con síntomas extrapiramidales. La síntesis del haloperidol por Janssen (1959) y su refuerzo del modelo de neuroléptico. A partir de la década de los sesenta surgieron fármacos que planteaban dudas sobre el paradigma neuroléptico que deja de ser único con la clozapina (1971) de la que se describe su carácter atípico al no provocar extrapiramidalismos. La retirada de la clozapina por agranulocitosis se siguió de una recuperación al demostrar una superior eficacia en esquizofrenia resistente (1989) consolidando la idea de antipsicótico atípico. Los antipsicóticos que le han

seguido se han pretendido adherir a este esquema, mostrando ventajas, pero no una equiparación total con el perfil de la clozapina.

Se exponen diversos procedimientos de clasificación de los antipsicóticos.

Del análisis de las correlaciones y conglomerados de los datos e índices elaborados decimos que no muestran que los fármacos estén distribuidos en dos grupos (neurolépticos y antipsicóticos atípicos) separados y homogéneos entre sí. La correlación y el análisis de conglomerados de los índices que relacionan los extrapiramidalismos con la eficacia frente a síntomas psicóticos positivos y negativos revelan una relación lineal que nos permite distribuir a los fármacos en un continuo.

Conclusiones. La separación de fármacos antipsicóticos en dos grupos (neurolépticos vs. antipsicóticos atípicos) no refleja su realidad clínica.

Resulta útil establecer una clasificación clínica en función de índices que relacionan los efectos secundarios con la eficacia. El elaborado en este estudio lo denominamos índice extrapiramidal.

Palabras clave. 320900 Farmacología, 321100 Psiquiatría, 550617 Historia de la medicina, 550637 Historia de la farmacia, 611300 Psicofarmacología, 611399 Otros (fármacos antipsicóticos).

Abstract

Critique of the atypical antipsychotic concept. A proposal of a clinical classification of antipsychotics.

Introduction. Currently we do not have objective tools to choose antipsychotic drugs. Consequently, their classification and important decision making about their use is still based on clinical and empirical criteria, and the concepts that define them (therapeutic and secondary effects). With the appearance of chlorpromazine in the 1950s, came the notion of a neuroleptic drug, with which a close relation was observed between the antipsychotic activity and extrapyramidal movements. After the resurgence of clozapine in the nineties, and other antipsychotics that have appeared since, the idea of an atypical antipsychotic (as a modern drug) has prevailed over that of a neuroleptic (classical and obsolete drug). This dichotomous classification scheme is debatable, and does not seem to adapt to the level of diversity between antipsychotic drugs.

Objectives. Describe and research the emergence, definition and use of the terms “neuroleptic” and “atypical” antipsychotic, and the clinical and pharmacological aspects relevant to them. Analyze data from clinical trials and establish new indexes that better classify antipsychotic drugs regarding the differences between neuroleptic and atypical antipsychotics. The aim is to elucidate if there is a categorical classification model that fits this debate.

Material and methods. A historical essay is written that describes and analyzes the evolution of antipsychotic drugs, the clinical concepts that have been used to define them (neuroleptic and atypical antipsychotic) and the new classification that have been proposed in this regard.

Efficacy data and data on extrapyramidal symptoms and prolactin levels was obtained from metanalysis of clinical trials on antipsychotics used in schizophrenia.

Indexes were established correlating drug effectiveness with observed side effects. Their distribution was analyzed using hierarchical cluster analysis following Ward’s minimum distance and minimum variance methods with the euclidean distance.

Results. The history of antipsychotic treatments is described regarding its most relevant milestones. The use of chlorpromazine in anaesthesia (Laborit, 1951) and the rediscovery of reserpine in Indian medicine, the use of chlorpromazine by Delay and Deniker (1952) and their definition of a neuroleptic antipsychotic drug (1955, 1957) being a drug with extrapyramidal symptoms. The synthesis of haloperidol by Janssen (1959) and its reinforcement of the neuroleptic model. From the 1960s onwards, new drugs emerged that raised doubts about the neuroleptic paradigm, with other antipsychotic drugs such as clozapine (1971) having an atypical effect by not causing extrapyramidal symptoms. Clozapine use was withdrawn due to agranulocytosis, but was then reintroduced in 1989 when superior efficacy was demonstrated in resistant schizophrenia, consolidating the idea of an atypical antipsychotic. The antipsychotics that followed clozapine have

been intended to adhere to this scheme, showing advantages, but not a total equivalence with the profile of clozapine.

Various classification procedures for antipsychotics are presented.

Correlation and cluster analysis of indexes show that antipsychotic drugs are not distributed into two separate homogeneous groups (neuroleptic and atypical antipsychotics). Instead, correlation and cluster analysis of indexes that relate extrapyramidal symptoms with efficacy against positive and negative psychotic symptoms, reveal a linear relationship that allows for the distribution of the drugs in a continuum.

Conclusions. The separation of antipsychotic drugs into two groups (neuroleptics vs. atypical antipsychotics), does not reflect their clinical reality.

A clinical classification of drugs based on indexes that relate side effects to effectiveness can be useful in clinical practice. The classification proposed in this study is called the extrapyramidal index.

Key words. 320900 Pharmacology, 321100 Psychiatry, 550617 History of medicine, 550637 History of pharmacology, 611300 Psychopharmacology, 611399 Others (antipsychotic drugs).

Relación de imágenes

	Pág.
1 Relación entre dosis terapéuticas y tóxicas	48
2 Anilina	82
3 Azul de metileno	83
4 Fenotiazina	84
5 Fenbenzamina y pirlamina/mepiramina	85
6 Difenhidramina	86
7 Prometazina	87
8 Imipramina	88
9 Promazina y clorpromazina	93
10 Evolución de la hospitalización en EE. UU. tras la introducción de la clorpromazina	101
11 Reserpina	104
12 Ensayo de reflejo condicionado en la rata de laboratorio	110
13 Proclorperazina	113
14 Micrografía con neurolépticos	115
15 Clasificación de los psicótrópos	123
16 Petidina y R-1187	126
17 Haloperidol	127
18 Respuesta de haloperidol y clorpromazina en ensayos animales	129
19 Dopamina	132
20 Antagonismo de la dopamina de diferentes antipsicóticos	135
21 Ocupación de receptores de dopamina y efectos extrapiramidales	136
22 Constante de disociación del receptor D ₂ de los antipsicóticos	137
23 Efectos de los neurolépticos	146
24 Extrapiramidalismos de los neurolépticos	147
25 Catalepsia en ratas y antagonismo dopaminérgico	162
26 Perazina	168
27 Clozapina	170
28 Ocupación de receptores de dopamina por clozapina	173
29 Levomepromazina	176
30 Tioridazina	177
31 Trifluoperazina, perfenazina y flufenazina	178
32 Clorprotixeno y zuclopentixol	179
33 Pimozida	180
34 Metoclopramida y sulpirida	180
35 Amisulprida	182
36 Loxapina	183
37 Risperidona y paliperidona	187
38 Olanzapina	188
39 Sertindol	189
40 Quetiapina	190
41 Ziprasidona	190
42 Aripiprazol	191
43 Lurasidona	192
44 Cariprazina	192
45 Artículos "Atypical antipsychotic" PubMed 1979-2022	196

	Pág.
46 Artículos “ <i>Atypical neuroleptic</i> ” PubMed 1975-2022	197
47 Artículos “ <i>Second generation antipsychotic</i> ” PubMed 1983-2022	198
48 Criterios de antipsicótico atípico	205
49 Criterios de antipsicótico atípico	207
50 Micrografía en la enfermedad de Parkinson	218
51 Pimavanserina	219
52 Clasificación de los neurolépticos	224
53 Clasificación de los neurolépticos	226
54 Clasificación fármaco-clínica francesa	227
55 Clasificación multidimensional de la psicofarmacología	227
56 La rosa de Lieja	229
57 Ratio entre la capacidad de revertir los efectos del metilfenidato y los efectos motores de los antipsicóticos en ratas	230
58 Clasificación según análisis espectral de los antipsicóticos	231
59 Clasificación anatómica, terapéutica y química de los antipsicóticos	232
60 Ecuación clasificatoria de los antipsicóticos según los pKi de los receptores D ₁ , D ₂ y 5-HT ₂	233
61 Clasificación de antipsicóticos de primera y segunda generación	234
62 Clasificación de antipsicóticos por sectores de mecanismos de acción	234
63 Descripción gráfica de los mecanismos de acción de los antipsicóticos	235
64 Análisis de conglomerados de los antipsicóticos según mecanismos de acción	237
65 Eficacia global relativa a la clorpromazina	245
66 Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos relativa a la clorpromazina	246
67 Tratamiento extrapiramidalismo relativo al de clorpromazina	247
68 Nivel de prolactina relativo de clorpromazina	248
69 Distribución (Eficacia global, Tratamiento extrapiramidalismo)	249
70 Distribución (Eficacia antipsicótica, Ttº extrapiramidalismo)	249
71 Distribución (Eficacia global, Prolactina)	250
72 Distribución (Eficacia antipsicótica, Prolactina)	250
73 Distribución (tratamiento extrapiramidalismo, Prolactina)	251
74 Índice extrapiramidal para eficacia global	252
75 Índice extrapiramidal para eficacia en síntomas psicóticos positivos	253
76 Índice de prolactina para eficacia global	254
77 Índice de prolactina para eficacia sínt. psicóticos positivos	255
78 Correlación (Índice extrapiramidal, Índice prolactina) para eficacia global ..	256
79 Correlación (Índice extrapiramidal, Índice prolactina) para eficacia antipsicótica	256
80 Análisis de conglomerados (Eficacia global, Ttº. extrapiramidalismo)	259
81 Distribución de conglomerados (Eficacia global, Ttº. extrapiramidalismo) ..	260
82 Análisis de conglomerados (Eficacia antipsicótica, Ttº. extrapiramidalismo)	261
83 Distribución conglomerados (Eficacia antipsicótica, Ttº. extrapiramidalismo)	262
84 Análisis de conglomerados (Eficacia global, Niveles de prolactina)	263
85 Distribución de conglomerados (Eficacia global, Niveles de prolactina)	264

	<i>Pág.</i>
86 Análisis de conglomerados (Eficacia antipsicótica, Niveles de prolactina) ..	265
87 Distribución de conglomerados (Eficacia antipsicótica, Niveles de prolactina)	266
88 Análisis de conglomerados (Tt ⁰ . extrapiramidalismos, Niveles de prolactina)	267
89 Distribución de conglomerados (Tt ⁰ . extrapiramidalismos, Niveles de prolactina)	268
90 Análisis de conglomerados por vecino más próximo y distancia euclídea ² (Eficacia global, Eficacia antipsicótica, Tt ⁰ . extrapiramidalismos, Niveles de prolactina)	269
91 Análisis de conglomerados por Ward y distancia euclídea ² (Eficacia global, Eficacia antipsicótica, Tt ⁰ . extrapiramidalismos, Niveles de prolactina)	270
92 Análisis de conglomerados (Índice extrapiramidal para eficacia global, Índice prolactina para eficacia global)	272
93 Distribución de conglomerados (Índice extrapiramidal para eficacia global, Índice prolactina para eficacia global)	273
94 Análisis de conglomerados por vecino más próximo y distancia euclídea ² (Índice extrapiramidal para eficacia antipsicótica, Índice prolactina para eficacia antipsicótica)	274
95 Distribución de conglomerados por vecino más próximo y distancia euclídea ² (Índice extrapiramidal para eficacia antipsicótica, Índice prolactina para eficacia antipsicótica)	275
96 Distribución de conglomerados por Ward y distancia euclídea ² (Índice extrapiramidal para eficacia antipsicótica, Índice prolactina para eficacia antipsicótica)	276
97 Distribución de conglomerados mediante Ward y distancia euclídea ² (Índice extrapiramidal para eficacia antipsicótica, Índice prolactina para eficacia antipsicótica)	277
98 Eficacia para síntomas psicóticos negativos relativa a clorpromazina	279
99 Análisis de conglomerados según vecino más próximo y distancia euclídea ² Ef. antipsicótica, Ef. sínt. negativos, Tt ⁰ . extrapiramidalismos, Niveles de prolactina)	280
100 Análisis de conglomerados según Ward y distancia euclídea ² Ef. antipsicótica, Ef. sínt. negativos, Tt ⁰ . extrapiramidalismos, Niveles de prolactina)	280
101 Índice extrapiramidal para eficacia frente a síntomas psicóticos negativos .	283
102 Análisis de conglomerados Índice extrapiramidal (Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos, Eficacia frente a síntomas psicóticos negativos). Método de vecino más próximo	284
103 Distribución de conglomerados Índice extrapiramidal (Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos, Eficacia frente a síntomas psicóticos negativos). Método de vecino más próximo	285

	<i>Pág.</i>
104 Análisis de conglomerados Índice extrapiramidal (Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos, Eficacia frente a síntomas psicóticos negativos). Método de Ward	286
105 Distribución de conglomerados Índice extrapiramidal (Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos, Eficacia frente a síntomas psicóticos negativos). Método de Ward	287
106 Correlación Índice extrapiramidal (Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos, Eficacia frente a síntomas psicóticos negativos).	288

Relación de tablas

	<i>Pág.</i>
1 Criterios de definición de neuroléptico	121
2 Clasificación de alteraciones motoras en el tratamiento de la esquizofrenia	150
3 Criterios preclínicos y clínicos de antipsicótico atípico	206
4 Propuesta de definición de antipsicótico no neuroléptico	212
5 Conglomerados de antipsicóticos según mecanismos de acción	236
6 Resultados del metaanálisis de antipsicóticos	243
7 Eficacia global relativa a la clorpromazina	245
8 Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos relativa a la clorpromazina	246
9 Tratamiento extrapiramidalismo relativo al de clorpromazina	247
10 Nivel de prolactina relativo de clorpromazina	248
11 Índice extrapiramidal para eficacia global	252
12 Índice extrapiramidal para eficacia en síntomas psicóticos positivos .	253
13 Índice de prolactina para eficacia global	254
14 Índice de prolactina para eficacia en síntomas psicóticos positivos ...	255
15 Detección de casos atípicos	257
16 Análisis de conglomerados por vecino más próximo y distancia euclídea ² (Eficacia global, Eficacia antipsicótica, Ttº. extrapiramidalismo, Niveles de prolactina)	270
17 Medias de conglomerados 1 y 3 con significación para ANOVA	271
18 Eficacia para síntomas negativos	278
19 Medias de conglomerados 1, 2 y 4 con significación para ANOVA	281
20 Índice extrapiramidal para eficacia frente a síntomas psicóticos negativos	282

Relación de fórmulas

	<i>Pág.</i>
1 Índice terapéutico	48
2 Margen de seguridad	49
3 Eficacia global relativa a la clorpromazina	54, 245
4 Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos relativa a la clorpromazina.	54, 246
5 Tratamiento extrapiramidal relativo al de clorpromazina	54, 247
6 Nivel de prolactina relativo de clorpromazina.	55, 248
7 Eficacia frente a síntomas psicóticos negativos relativa a la clorpromazina	55, 278
8 Índice extrapiramidal para eficacia global.	56, 253
9 Índice extrapiramidal para eficacia frente a síntomas psicóticos positivos.	56, 254
10 Índice de prolactina para eficacia global.	56, 255
11 Índice de prolactina para eficacia frente a síntomas psicóticos positivos.	56, 256
12 Índice extrapiramidal para eficacia frente a síntomas psicóticos negativos	56, 282

Relación de abreviaturas

³H	Tritio
5-HT_{1A}	Receptor de serotonina 1A
5-HT_{2A}	Receptor de serotonina 2A
5-HT_{2C}	Receptor de serotonina 2C
5-HT₇	Receptor de serotonina 7
α₁	Receptor adrenérgico 1
α_{2c}	Receptor adrenérgico 2C
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ANOVA	<i>ANalysis Of VAriance</i>
BASF	<i>Badische Anilin- und Soda-Fabrik</i>
CATIE	<i>Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness</i>
CIBA	<i>Gesellschaft für Chemische Industrie Basel</i>
CIE	Clasificación Internacional de las Enfermedades
CPZ	Clorpromazina
CUTLASS	<i>Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia</i>
D₁	Receptor de dopamina 1
D₂	Receptor de dopamina 2
D₃	Receptor de dopamina 3
D₄	Receptor de dopamina 4
D₅	Receptor de dopamina 5
DE₅₀	Dosis eficaz media
DE₉₉	Dosis eficaz para el 99% de la población
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DT₁	Dosis tóxica para el 1% poblacional
DT₅₀	Dosis tóxica media
EE. UU.	Estados Unidos de Norteamérica
Ef.	Eficacia
Extrap.	Extrapiramidal
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i>
H₀	Hipótesis nula
H₁	Hipótesis alternativa
H_{1.1}	Hipótesis alternativa fase primera
H_{1.2}	Hipótesis alternativa fase segunda
KOL	<i>Key opinion leader</i>
LAI	<i>Long acting antipsychotic</i>
L-DOPA	L-3,4 dihidroxifenilalanina
LSD	Dietilamida de ácido lisérgico
MeSHs	<i>Medical Subject Headings</i>
Nd.	No disponible
NMDA	n-metil-D-aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET-Scan	<i>Positron emission tomography scanner</i>
pK_i	-log K _i (constante de disociación del fármaco respecto del receptor)
RAE	Real academia española
Rel.	Relativo/a
Sínt.	Síntomas
SPSS v.27	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> versión 27
Ttº	Tratamiento
USA	<i>United States of America</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Índice

Resumen.	11
Abstract.	13
Relación de imágenes.	15
Relación de tablas.	19
Relación de fórmulas.	19
Relación de abreviaturas.	21
1. Introducción.	27
2. Objetivos.	33
3. Hipótesis.	39
4. Material y métodos.	43
4.1. Crítica de la idea de antipsicótico atípico como un ensayo.	45
4.2. Clasificación de los antipsicóticos a partir de un índice relativo de datos clínicos.	47
4.2.1. El índice terapéutico.	47
4.2.2. Metaanálisis de antipsicóticos.	49
4.2.3. Elaboración de índices.	55
4.2.4. Análisis de conglomerados.	57
5. Concepto de antipsicótico atípico: génesis y crítica.	61
5.1. Panorama de tratamientos previos a la clorpromazina.	63
5.2. ¿Un giro copernicano?	73
5.3. La era de la clorpromazina.	81
5.3.1. Desde los tintes, a través de los antipalúdicos, hasta los antihistamínicos. ...	82
5.3.2. Henri Laborit.	89
5.3.3. Jean Delay y Pierre Deniker.	95
5.4. Reserpina.	103
5.5. El concepto de neuroleptico.	107

5.6.	Haloperidol.	125
5.7.	Teoría dopaminérgica de las psicosis.	131
5.8.	Extrapiramidalismos y neurolépticos.	141
5.9.	Prolactina y neurolépticos.	153
5.10.	Modelos animales en la investigación de antipsicóticos.	159
5.11.	Clozapina.	167
5.12.	Otros neurolépticos.	175
5.13.	Los antipsicóticos atípicos pos-clozapina.	185
5.14.	El concepto de antipsicótico atípico.	195
5.15.	Enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy y antipsicóticos. ...	217
5.16.	Las clasificaciones de los antipsicóticos.	223
6.	Resultados.	239
6.1.	Elaboración, representación y establecimiento de correlaciones entre las variables.	243
6.2.	Análisis de conglomerados.	257
6.3.	Discusión.	289
7.	Conclusiones.	295
8.	Bibliografía.	299

*Al manjar que delante tenían las manos lanzaban
cuando Helena, nacida de Zeus, pensó en otra cosa
y en el vino que estaban bebiendo les puso una droga,
gran remedio de hiel y dolores y alivio de males;
beberíalo cualquiera disuelto en colmada vasija
y quedara por todo aquel día curado de llantos
aunque en él le acaeciera perder a su padre y su madre
o cayera el hermano o el hijo querido delante
de sus ojos, herido de muerte por mano enemiga.*

Odisea. Canto IV, 218-227. Homero.¹

¹Traducción de Pabón (Homero, 1982).

1.- Introducción

La práctica de la psiquiatría ha avanzado de forma particularmente decisiva con el surgimiento de la psicofarmacología a mediados del siglo XX. En la actualidad, al echar la vista atrás, se suele entender que el hallazgo de los psicofármacos fue una cuestión de serendipia, una carambola de afortunado azar, mientras se buscaban fármacos con otras indicaciones. Veremos que esto no fue tanto así. Hoy en día se busca un diseño de estos fármacos con unos determinados mecanismos de acción que resulten en un efecto terapéutico predecible. Se intenta no tanto encontrar fármacos como diseñarlos (Charkin, 1999; Pieper Baraban, 2017; Robinson, 2018).

Aun con esto y en la actualidad, la decisión de indicar un determinado antipsicótico no reside en ningún parámetro objetivable mediante una exploración complementaria. Sigue siendo una decisión clínica y empírica, pudiendo hacerse un paralelismo con el uso de antibióticos administrados a la espera de identificar las sensibilidades de la bacteria patógena. Los avances en farmacogenética han dado lugar a la comercialización de unas baterías de pruebas analíticas para poder recomendar la indicación de tal o cual fármaco antipsicótico atendiendo a datos de afinidad por receptores o de su metabolización; si bien suponen un avance, hoy en día no podemos hablar de que esta “medicina de precisión” se pueda generalizar en la práctica cotidiana de la psiquiatría, que sigue fundamentada en la decisión clínica de un psiquiatra, perito en el asunto. La necesidad de tener que afrontar tratamientos antipsicóticos prolongados, incluso indefinidos, hace necesario tener en mayor consideración los efectos secundarios, de manera que un tratamiento eficaz con efectos secundarios a largo plazo será menos eficiente y fácilmente abocará al abandono del tratamiento y la recaída (Correll *et al.*, 2022; Siskind y Kisely, 2019). En cierto modo ha pasado algo análogo al intento de indicar un fármaco según su constante de afinidad a tal o cual receptor, que estuvo en boga a finales del s. XX y no acabó por resultar práctico. Tras esto, la genómica ha supuesto una esperanza parecida que no se ha acabado de colmar (Gandal *et al.*, 2016; Plaza *et al.*, 2022), mientras se sigue atendiendo a lo que resulte de las investigaciones en proteómica o epigenética. Nada de esto supone que esté cerrada la puerta a un posterior avance en el conocimiento y en la capacidad de

elegir psicofármacos de forma objetiva por estos procedimientos u otros análogos (Guo *et al.*, 2023; Hunter, 2014; Lago y Bahn, 2022; Lisoway *et al.*, 2021; Miller y Raison, 2023; Spark *et al.*, 2022; Teng *et al.*, 2023).

De lo descrito se puede colegir que el conocimiento del perfil clínico de los psicofármacos, por encima de el de su mecanismo de acción, resulta primordial a la hora de su indicación. Esto no es que sea lo más deseable, pero es lo que nos permite el estado actual del conocimiento, ante la necesidad de ser eficaces frente a la patología psiquiátrica. De esto se deriva que la conceptualización y clasificación de los psicofármacos según sus efectos (terapéuticos y secundarios) se pueda tomar como una herramienta útil para guiar la prescripción del médico clínico.

En psiquiatría el hallazgo de la clorpromazina, antipsicótico *primus* con el permiso de la reserpina, ocurrió mientras se buscaba otra cosa, tal como ocurriera con el haloperidol o la misma clozapina. La psicofarmacología clínica ha estado marcada por los hallazgos de fármacos y la necesidad de caracterizarlos para optimizar su uso terapéutico. Con la clorpromazina y la reserpina se establece el concepto de neuroléptico, que el haloperidol confirmará, en cuanto a que hay una estrecha relación entre eficacia antipsicótica y presentación de movimientos extrapiramidales, en su concepción más básica y sencilla. Se verá en el texto que, si bien los neurolépticos suponen un avance sobre el vacío terapéutico previo, el ideal a alcanzar sería lograr la eficacia antipsicótica sin los efectos secundarios motores. Siguiendo esta idea se reconoce a la clozapina, que representa el antipsicótico atípico ejemplar, en el que la acción antipsicótica se presenta sin extrapiramidalismos. Con la constatación de este hecho, las empresas farmacéuticas (la investigación pública en este sector es históricamente escasa) iniciaron una carrera en pos del desarrollo de antipsicóticos “diseñados”, buscando ser atípicos, sin los problemas de efectos secundarios de la clozapina, la agranulocitosis, sobre todo. Veremos que este objetivo no ha sido plenamente alcanzado en la actualidad.

El método científico no sólo supone aplicar un proceder sistemático, definido con precisión y reproducible por otros, además se debe estimar bien las definiciones y conceptos con los que se trabaja, sin lo cual, el ideal de reproducibilidad en ciencia no es posible. Quizás sea una consideración un tanto personal, pero en psicofarmacología clínica el uso cotidiano de ciertas ideas se ha vulgarizado en exceso, convertidas en una suerte de marchamo comercial. Se podría alegar que más bien se han simplificado intrincados conceptos farmacológicos con lo que se ha reducido la distancia entre el laboratorio farmacológico y la práctica clínica, lo que facilita y generaliza su uso. Esta memoria pretende plantear críticamente una evaluación de esta situación, de los conceptos que se han creado para denominar a los fármacos antipsicóticos, así como intentar una propuesta de clasificación clínica, que es casi tanto como decir práctica, de estos.

2.- Objetivos

Esta memoria pretende alcanzar dos objetivos relacionados entre sí. En primer lugar, y más general en cuanto a su extensión, describir, analizar y discutir la noción de antipsicótico atípico y, en segundo lugar, más concreto y fundamentándose en la labor anterior, proponer un modelo de clasificación de los antipsicóticos según su comportamiento clínico.

La idea de antipsicótico atípico se ha impuesto en la actualidad enfrentada a los primeros antipsicóticos, identificados bajo la noción de neuroléptico. Pareciera que se ha generado un paralelismo con la idea de antipsicótico atípico como moderno y de mayor oportunidad de beneficio frente a neuroléptico clásico como antiquado y de excesivos efectos secundarios. Los antipsicóticos surgidos a partir de finales de los años ochenta pretenden seguir el patrón establecido por la clozapina con sus ventajas, sin sus inconvenientes. Una mirada crítica con el estado actual nos lleva a plantear que la situación no es tan simple, y dicotómica, como se ha expuesto y que el uso del término neuroléptico se generalizó tanto como después se ha generalizado el de antipsicótico atípico. Es por esto por lo que la división de los fármacos antipsicóticos entre neurolépticos y atípicos no describe fielmente la diversidad de la que se dispone.

El primer objetivo sería describir cómo se desarrollaron los antipsicóticos y cómo ha sido su aplicación con la perspectiva del establecimiento de las nociones y clasificaciones de neuroléptico y antipsicótico atípico en el corpus científico de la psicofarmacología y en particular de la terapéutica de la esquizofrenia como patología más representativa de los padecimientos psicóticos. Se atenderá a la eficacia y a los efectos secundarios y además a los modelos teóricos que se han propuesto para los mecanismos de acción de estos fármacos. También se tratará la manera en que esto ha afectado al uso clínico que se le han dado a los antipsicóticos por parte de los psiquiatras y lo importante que ha sido su comercialización por parte de las empresas farmacéuticas.

El segundo objetivo sería proponer una clasificación de los antipsicóticos en torno a las diferencias entre neuroléptico y antipsicótico atípico, atendiendo a los datos que se pueden extraer de los metaanálisis de los ensayos clínicos controlados en pacientes con esquizofrenia. Esto se lleva a la práctica mediante:

1.- La elaboración de los datos e índices que permitan clasificar los antipsicóticos según su capacidad de efecto terapéutico, de provocación de alteraciones motoras extrapiramidales y afectación de la prolactina plasmática.

2.- Establecer una clasificación de los índices obtenidos y una vez hecho evaluar si se puede aplicar un modelo categorial y discreto o uno dimensional y continuo de los antipsicóticos atendiendo a los tres parámetros escogidos de eficacia antipsicótica, alteraciones extrapiramidales y prolactina plasmática. Con esto se tendrá en consideración si los fármacos que se han recogido bajo la denominación antipsicótico atípico se recogen bajo una misma categoría diferenciada de la de neuroléptico.

Hay que analizar la pertinencia de trasladar los datos de la investigación farmacológica animal a la población humana, así como la inclusión en este análisis de las variaciones de la prolactina, que, si bien está plenamente considerada en la actualidad, en la concepción original de neuroléptico no se tuvo en cuenta específicamente, aunque, como veremos, se puede aplicar sin romper el esquema original de neuroléptico. Esto se desarrollará y discutirá a la luz de los resultados. No querríamos dejar de señalar que teníamos la intención de ampliar el estudio y emplear datos de experimentación animal que han sido usados para la selección de fármacos como posibles antipsicóticos y evaluar sus efectos secundarios. La idea era comparar los datos de experimentación animal con los clínicos para ver si se podía establecer un paralelismo. Planteábamos usar la capacidad para revertir los efectos de la amfetamina como reflejo de la actividad antipsicótica, la provocación de catalepsia como indicativo de efectos secundarios extrapiramidales y las variaciones en los niveles plasmáticos de

prolactina. La información en la bibliografía es muy fragmentaria e incompleta, ante lo que se ha acudido a las empresas farmacéuticas que desarrollaron estos fármacos. Apenas han contestado positivamente dos de estas farmacéuticas, algunas no han contestado y la mayoría ha referido que sólo aportan datos de su uso clínico en pacientes o que son datos internos de investigación del laboratorio que deciden no compartir. No nos íbamos a poner a sacrificar una elevada cantidad de ratones de laboratorio, así que se decidió cancelar esta línea. También hay que decir lo que no sale bien en ciencia.

3.- Hipótesis

H₀: No se puede aplicar un modelo de categorías discretas a los fármacos antipsicóticos atendiendo a su eficacia, las alteraciones extrapiramidales y la prolactina plasmática, estando estos aspectos distribuidos a lo largo de un continuo.

H₁: Se puede aplicar un modelo de categorías discretas a los fármacos antipsicóticos atendiendo a su eficacia, las alteraciones extrapiramidales y la prolactina plasmática, no estando estos aspectos distribuidos a lo largo de un continuo.

A su vez esta H₁ puede valorarse en dos fases secuenciales.

H_{1.1}: En cuanto a la validez de un modelo de categorías discretas de lo referido.

H_{1.2}: No pudiendo rechazar la H_{1.1}, evaluar si las categorías alcanzadas se ajustan a las clasificaciones dicotómicas de neuroléptico clásico frente a antipsicótico atípico que se vienen recogiendo en la literatura científica.

4.- Material y métodos

El propio título de esta memoria ya anticipa su elaboración en dos secciones, diferenciadas pero secuenciales y enlazadas entre ellas.

4.1.- Crítica de la idea de antipsicótico atípico como un ensayo.

La crítica de la idea de antipsicótico atípico va a seguir el modelo de un ensayo científico, en este caso de la historia de la farmacología antipsicótica. Es este un tipo de texto de difícil sistematización por la naturaleza del asunto a tratar. Podríamos decir que un ensayo científico se ocupa de asuntos de la ciencia sin un proceder estrictamente científico, valga la redundancia, debido a que hay aspectos relevantes, e irrenunciables al entendimiento, que van más allá de la aplicación de una metodología sistemática y replicable, tales como aspectos históricos, sociológicos, ideológicos y hasta económicos. El ensayo científico sería un texto que supone un punto de encuentro entre las ciencias de la naturaleza y las del espíritu según las entendía Dilthey (1910)², en las que la comprensión que aportan las últimas complementa la metodología de aquellas.

Para todo esto, al menos si no para seguirlos para errar lo menos posible, hemos consultado los textos de autores procedentes de la filología (Cassany, 2013; Eco, 2001; Mendoza, 2006) y la psiquiatría (Berrios, 2010; Berrios y Porter, 1995). Con el enfoque que se pretende dar no se trata de una mera cronología de hechos notables a la manera de efemérides, por lo que en el discurso será necesario ir cambiando el momento histórico que se aborda, manteniendo la coherencia del discurso. Nos remontaremos a los antecedentes precientíficos para ir relatando como surgieron los fármacos antipsicóticos con especial énfasis en cuanto a la generación de conceptos definitorios de estos y su clasificación. El establecimiento de la idea de neuroléptico, que supone el efecto antipsicótico paralelo a la provocación de alteraciones extrapiramidales, tras la aportación de la clorpromazina y la reserpina sería el primer hito de este

² Véase la obra (Dilthey, 2015) en la que actualizó la separación medieval entre *Trivium* y *Quadrivium*, nuestras letras y ciencias.

discurso. Abordaremos los descubrimientos en torno a los neurotransmisores y los mecanismos de acción, con la teoría antidopaminérgica de los antipsicóticos a modo de eje central, así como la constatación de las alteraciones de la prolactina y su relevancia en el perfil de efectos secundarios de los antipsicóticos. El surgimiento de fármacos que no seguían la doctrina neuroléptica con el hito de la clozapina, con su ocaso por causas hematológicas y su posterior resurgir que consolida la idea de antipsicótico atípico. Tras esto tratamos cómo se ha intentado delimitar esta idea, la falta de acuerdo entre los diversos autores y aspectos de su uso en la literatura científica, así como su uso comercial que se le ha dado. Al final del ensayo se recogen las principales clasificaciones que de los antipsicóticos se han ido realizando. Las conclusiones de este análisis se reflejan junto con la propuesta de clasificación para mantener la unidad del texto.

En cuanto al proceder se han elegido los artículos que se han considerado más importantes para el establecimiento de las ideas a propósito de cómo se han ido conceptualizando los antipsicóticos atípicos. Para la revisión de aspectos clínicos más concretos nos basamos en los artículos de revisión más actualizados, teniendo en consideración los trabajos particulares que hemos considerado significativos para elaborar el tema. La extensión, volumen de lo publicado y diversidad de aspectos hace inviable el proceder a una revisión sistemática con una exhaustividad total, practicándose una narrativa sobre el asunto, en lo que se espera ser capaz de extraer lo más valioso, sin incurrir en excesivos sesgos. Por la propia naturaleza de lo que es un ensayo no deja de tener su vertiente de valoraciones personales que no pueden abandonar del todo la subjetividad y se abre también a ciertas características literarias. No es fácil aventar una mies tan segada, por lo que se espera no haber metido mucha paja y dejar de recoger mucho grano y por lo tanto que todo esto no haya supuesto un menoscabo de la comprensión y veracidad del discurso que se ofrece.

4.2.- Clasificación de los antipsicóticos a partir de un índice relativo de datos clínicos.

Para la propuesta de clasificación clínica de los antipsicóticos vamos a tomar en consideración los antecedentes del uso del índice terapéutico en farmacología, los datos extraídos de los metaanálisis de ensayos clínicos, la elaboración de unos índices con estos datos y el estudio de la distribución de estos según un análisis de conglomerados.

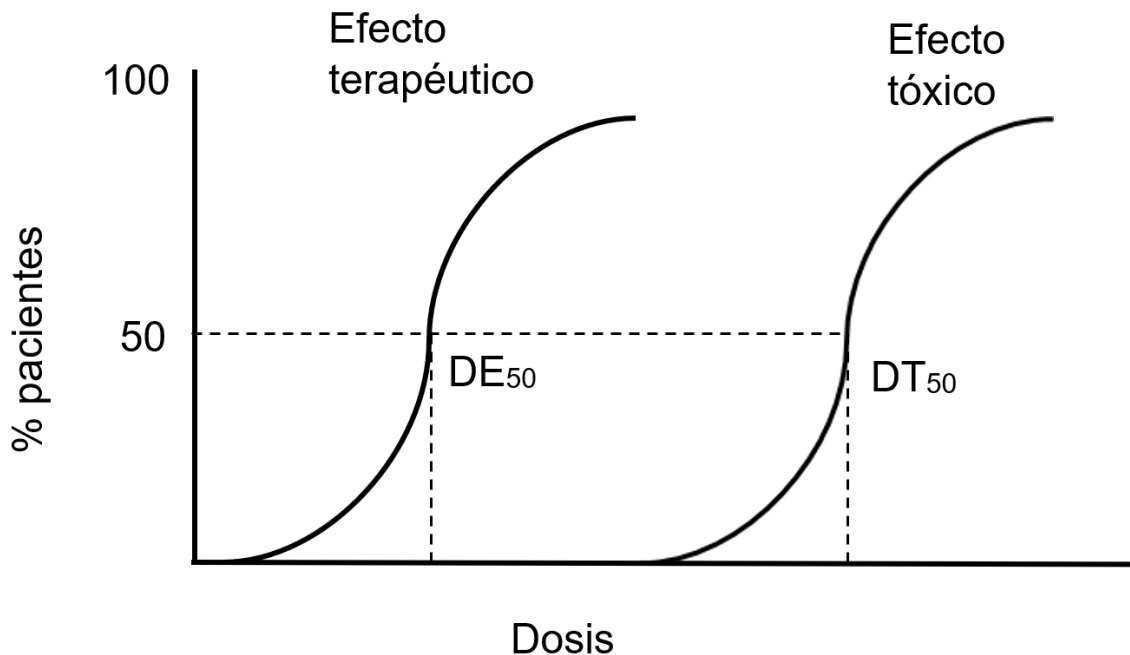
4.2.1.- El índice terapéutico.

La terapéutica siempre supone afrontar el balance entre riesgos y oportunidades, entre la posibilidad de provocar efectos secundarios y la de mejorar una patología. Esto lo ha expresado la farmacología muy bien en los estudios de toxicología y seguridad de los tratamientos a propósito de la diferencia entre la dosis que es eficaz y la que causa efectos adversos, plasmado con el concepto de índice terapéutico (Johnson y Brown, 2022; Stein y Ray, 2022).

Este índice terapéutico se expresa como una razón entre la dosis del fármaco que provoca efectos secundarios y la que produce efectos terapéuticos (imagen 1). Planteado matemáticamente es el resultado del cociente que existe entre la dosis tóxica media (DT_{50} , dosis del fármaco con la que el 50 % de los sujetos presentan efectos tóxicos) y la dosis efectiva terapéutica media (DE_{50} , dosis del fármaco con la que el 50% de los sujetos presentan efectos terapéuticos).

Imagen 1.

Relación entre dosis terapéuticas y tóxicas.



$$\text{Índice terapéutico} = \frac{DT_{50}}{DE_{50}} \quad (1)$$

Este índice terapéutico debe ser por lo menos mayor de uno para que el fármaco pueda utilizarse en la práctica clínica con riesgos aceptables, los cuáles disminuyen a medida que el valor del índice es mayor que la unidad. De tal manera que si el índice terapéutico es mayor de 10 se considera que es un fármaco seguro, por el contrario, si el índice terapéutico es menor de 10 se dice que el medicamento es inseguro.

Esta idea se ha modificado en cuanto a las variables empleadas, pero manteniendo la relación de los efectos tóxicos con los terapéuticos. Como ejemplo, tenemos entre otras la noción de margen de seguridad, que sería la relación entre DT₁ (dosis tóxica para el 1% de la población) y la DE₉₉ (dosis terapéutica para el 99% de la población).

$$\text{Margen de seguridad} = \frac{DT_1}{DE_{99}} \quad (2)$$

Estos índices, en su cociente, llevan la dosis tóxica en el numerador y la dosis eficaz en el denominador para reflejar cuantas veces es mayor la dosis tóxica que la eficaz, lo que supone un manejo intuitivo y natural en el ámbito de la clínica.

Tomamos el pensamiento del concepto de índice terapéutico para establecer unos índices que relacionen la eficacia clínica de los fármacos antipsicóticos con los efectos secundarios extrapiramidales, por una parte, y la afectación de los niveles plasmáticos de prolactina, por otra. Los datos para este análisis los vamos a extraer de un metaanálisis de los ensayos clínicos de los antipsicóticos. No podemos ofrecer los resultados como dosis al no estar, como veremos, reflejados de esta manera en los datos que empleamos.

4.2.2.- Metaanálisis de antipsicóticos.

La información científica es ingente y heterogénea por lo que reducir y extractar información de los diversos estudios es una ciencia en sí misma considerada como una sección esencial de la medicina basada en la evidencia. Las revisiones sistemáticas aplican rigurosidad y reproducibilidad que le dan validez y fiabilidad; dentro de esto, la realización de inferencias estadísticas de estas revisiones sería el metaanálisis. Su definición moderna hay que atribuírsela a (Glass, 1976, 2015) entendiendo al metaanálisis como el análisis estadístico de una gran colección de resultados de trabajos individuales con el propósito de integrar los hallazgos obtenidos. La etimología del término alude apropiadamente a su naturaleza con el prefijo griego *μετά*, más allá o después del análisis, a fin de cuentas, un análisis de análisis, en su intención de integrar una diversidad de estudios para extraer la información significativa. En cierto

modo sería una destilación de la información que pretende extraer la esencia, más válida de la que se podría obtener de los diferentes estudios por separado.

Las técnicas de metaanálisis permiten el manejo eficiente de grandes cantidades de información, cosa que no sería posible en ensayos controlados. La adición de diversos estudios permite que se puedan manejar tamaños muestrales muy elevados y es bien sabida la ventaja de investigar con un gran número de casos en la muestra ya que esto permite incrementar la confianza en los resultados y la potencia estadística de las pruebas de significación. Para abundar en el asunto se puede consultar (Catalá-López *et al.*, 2014; Deeks *et al.*, 2022; Escrig Sos *et al.*, 2021; Hernandez *et al.*, 2020; Marín Martínez *et al.*, 2009). Existen varias metodologías, de las que la que más útil resulta es el metaanálisis de datos agregados que parte de recoger las medidas estadísticas de resumen de cada uno de los estudios que combina, en ocasiones en escalas diferentes, a la que se aplicarán las técnicas de análisis estadístico que las combinarán y resumirán en un resultado final. Los metaanálisis con una metodología rigurosa a partir de estudios aleatorios doble ciego controlados estarían en la cúspide la jerarquía científica de los estudios según su nivel de evidencia (Leucht *et al.*, 2016).

Las técnicas estadísticas aplicadas en metaanálisis permiten analizar las fuentes de heterogeneidad en los resultados de los estudios y detectar aquellas características diferenciales de los estudios que pudiesen explicar parte de esa heterogeneidad. A la hora de analizar ensayos clínicos, que se remontan en ocasiones a varias décadas del s. XX, en los que la metodología científica no estaba desarrollada como ahora, plantea diversos problemas, que se estudian como sesgos.

1.- Sesgo de publicación, en cuanto a la tendencia a publicar resultados estadísticamente significativos, en particular en cuanto a la presencia de resultados positivos para un determinado fármaco.

2.- Sesgo de heterogeneidad, en cuanto a las diferencias procedimientos de investigación. No hay unanimidad sobre la normalización de dosis, escalas ni tiempos de estudio. Por ejemplo, la constatación de que a lo largo del tiempo el placebo ha ido siendo más eficaz en los ensayos clínicos de antipsicóticos (Rutherford *et al.*, 2014), lo que atiende a circunstancias más allá del mecanismo de acción.

Acudimos a revisar los trabajos que son metaanálisis a propósito de las diferencias de eficacia clínica. El estudio clínico doble ciego controlado se ha convertido en patrón de referencia de calidad en la investigación clínica de psicofármacos, aun con las críticas recibidas a propósito de la falta de representatividad de la realidad clínica y de los intereses generados alrededor de estos ensayos (Agid *et al.*, 2013; Dotson *et al.*, 2019; Heres *et al.*, 2006). Se ha desarrollado un protocolo de actuación denominado PRISMA³ para homogeneizar los procedimientos de elaboración y favorecer así su calidad y capacidad de contrastación (Liberati *et al.*, 2009; Page *et al.*, 2021) que se ha ido imponiendo en el proceder científico actual.

Ha sido el grupo de Stephan Leucht de la Universidad Técnica de Múnich el más prolífico en la publicación de metaanálisis sobre psicofarmacología y en particular sobre los antipsicóticos. Para la revisión nos limitamos a revisar trabajos con las formulaciones orales, comparando entre primera y segunda generación (Leucht, Corves, *et al.*, 2009) y respecto a placebo (Huhn *et al.*, 2019; Leucht *et al.*, 2013, 2017). En los ensayos clínicos revisados son generalmente empleadas las escalas BPRS y PANSS⁴ que pueden dar un resultado total o de los síntomas psicóticos positivos u otras dimensiones sintomáticas de la esquizofrenia. En un principio nos vamos a centrar en la eficacia frente a los síntomas positivos ya que los consideramos el eje primordial de la indicación de un fármaco como antipsicótico. En estos metaanálisis la clozapina resulta el antipsicótico con la eficacia más elevada, respecto del

³ Acrónimo de *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*.

⁴ *Brief Psychiatric Rating Scale* (Overall y Gorham, 1962) y *Positive and Negative Syndrome Scale* (Kay *et al.*, 1987).

comparador (otros antipsicótico o placebo), lo que ilustra su papel de antipsicótico diferente.

Vamos a emplear los datos del metaanálisis (Huhn *et al.*, 2019), ya que es el que más fármacos antipsicóticos recoge, además de atender, entre otras, a variables de eficacia clínica global, eficacia frente a síntomas psicóticos positivos, tratamiento con fármacos correctores de los extrapiramidalismos y variaciones de los niveles plasmáticos de prolactina. Señalan como un ideal la intención de poder establecer una clasificación jerárquica de los fármacos que pueda ayudar a la toma de decisiones clínicas, a lo que nos gustaría contribuir. Los estudios que se recogen son a propósito del tratamiento de episodios agudos de la esquizofrenia, obviando aquellos que se orientan al tratamiento a largo plazo, en particular en prevención de recaídas. Es preciso señalar que no se incluyen ensayos que estudian población resistente al tratamiento antipsicótico, en el intento de evitar confusión por heterogeneidad poblacional, lo que reduce de forma particular los estudios de la clozapina. Indicar también que no se aportan datos a propósito de escalas que miden los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos, sino del riesgo de uso de tratamiento correctores de estos como reflejo indirecto de la presentación de extrapiramidalismos con los fármacos antipsicóticos. No acaban de explicar este proceder, por lo que especulamos que se debe a que tal y como han realizado el estudio les permite reclutar mayor número de casos, al recogerse sistemáticamente el uso de fármacos en un ensayo clínico. También se recoge la presentación de acatisia, pero como el resultado es similar a la del uso de correctores de los extrapiramidalismos no hemos incluido esta variable, para evitar redundancias. Todo esto ha sido la intención original y a la vista de los resultados se decidió explorar el efecto de incluir la eficacia frente a los síntomas psicóticos negativos, que como se verá algunos autores han recogido dentro de los criterios más exigentes para definir la idea de antipsicótico atípico.

Este estudio refiere que hay una tendencia a que los ensayos clínicos más antiguos no concluyentes no fueran publicados, así como los de menor muestra

tenderían a magnificar el efecto del tratamiento activo reflejando un cierto sesgo de publicación. Al explorar la heterogeneidad de los estudios esta resultó de baja a moderada en la mayoría de los resultados, exceptuando las alteraciones de la prolactina, con una heterogeneidad más elevada, considerando que los resultados estarían afectados por la diversidad de métodos analíticos de laboratorio, la influencia previa de otros tratamientos, la tendencia a presentar los datos sin diferenciar entre hombres y mujeres y la carencia de estudios con un número elevado de casos por lo que el peso de resultados atípicos podría hacernos incurrir en un artefacto, en particular en lo que respecta a la clozapina.

Aplican un modelo bayesiano que permite trazar una red de comparaciones directas e indirectas. Los resultados se aportan con su intervalo de credibilidad, el cual, aun habiendo variabilidad entre los fármacos, no hemos considerado intentando evitar una excesiva complejidad del análisis y considerando que si se desechan los de menor credibilidad nos quedaríamos con muchos menos datos. En mi descargo he de señalar que se trata de realizar un ejercicio intelectual y prospectivo de clasificación ante la imposibilidad de disponer de un numeroso volumen de ensayos doble ciego controlados de todos los fármacos antipsicóticos disponibles. Los datos de eficacia se aportan como diferencias medias estandarizadas, ya que este procedimiento matemático permite comparar estudios que buscan el mismo resultado, aunque con procedimientos de medida diferentes (Andrade, 2020; Higgins *et al.*, 2022). Los datos de tratamiento para efectos secundarios extrapiramidales vienen expresados con el riesgo relativo de emplear este tipo de tratamiento. Los datos a propósito de las variaciones de los niveles plasmáticos de prolactina se aportan como las diferencias medias de forma no estandarizada lo que los autores explican aduciendo que así resulta de más directa aplicación para los médicos que pretendan extraer datos con validez y claridad clínica. Aún con esto, los autores consideran que este procedimiento resulta en una mayor heterogeneidad, por la ya expuesto, de manera que en el apéndice del estudio aportan un análisis de los datos de prolactina plasmática con diferencias de media estandarizadas, que son los datos que vamos a emplear para así mantener la homogeneidad de procedimientos con respecto de las otras

variables. Hay que señalar además que los datos de eficacia los dan respecto de la eficacia global y la eficacia frente a los síntomas psicóticos positivos y negativos, de manera que no todos los antipsicóticos disponen de datos para estas últimas variables. Con la prolactina pasa lo mismo, disponiéndose incluso de menos datos.

Como el antipsicótico primigenio, y en uso aún, para el concepto de neuroléptico es la clorpromazina, vamos a establecer los valores relativos de cada antipsicótico a los valores de la clorpromazina. Exponemos el establecimiento de los valores relativos respecto de la clorpromazina, siendo i cada uno de los diferentes antipsicóticos. Las tablas con los datos originales y los relativos a la clorpromazina se exponen la sección de resultados con el fin de mantener unidad en la exposición de estos.

Eficacia global relativa a la clorpromazina.⁵

$$Ef\ rel\ i\ global = \frac{Ef\ i_{global}}{Ef\ CPZ_{global}} \quad (3)$$

Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos relativa a la clorpromazina.

$$Ef\ rel\ i\ psicóticos\ positivos = \frac{Ef\ i_{psicóticos\ positivos}}{Ef\ CPZ_{psicóticos\ positivos}} \quad (4)$$

Tratamiento extrapiramidal relativo al de clorpromazina.

$$Tt^o\ Extr\ rel\ i = \frac{Tt^o\ Extr\ i}{Tt^o\ Extr\ CPZ} \quad (5)$$

⁵ Por economía del lenguaje, y cuando convenga, en tablas y fórmulas: Clorpromazina (CPZ), eficacia (ef.), extrapiramidal (extrap.), relativo/a (rel.), síntomas (sint.), tratamiento (tt^o).

Nivel de prolactina relativo de clorpromazina.

$$Prolactina_{rel\ i} = \frac{Prolactina_i}{Prolactina_{CPZ}} \quad (6)$$

Eficacia frente a síntomas psicóticos negativos relativa a la clorpromazina.

$$Ef_{rel\ i\ psicóticos\ negativos} = \frac{Ef_{psicóticos\ negativos}}{Ef_{CPZ\ psicóticos\ negativos}} \quad (7)$$

4.2.3.- Elaboración de índices.

Antes de pasar adelante hemos revisado los antecedentes bibliográficos a propósito de la elaboración de un índice para clasificar los fármacos antipsicóticos relacionando la eficacia con los efectos secundarios, en particular los extrapiramidales al ser eje primordial de la dicotomía entre neurolépticos y antipsicóticos clásicos. Para ello consultamos la base bibliográfica PubMed de la National Library of Medicine estadounidense dentro de las listas de *Medical Subject Headings* (MeSHs) de su *Thesaurus*⁶ mediante el término "*antipsychotic agents/classification*" al que se le combinan de forma aditiva los términos "*index*" y "*extrapyramidal*". Esto aporta tan solo un artículo (Manschreck y Boshes, 2007) que analiza los resultados del estudio de antipsicóticos multicéntrico CATIE⁷ diseñado para contrastar lo que denomina antipsicóticos de primera generación con los de segunda generación. El uso del término índice lo hacen para aludir a cambios en el índice de masa corporal, el uso del tiempo de recaída o la tasa de abandono, pero no hay la intención de elaborar una clasificación a la manera que se pretende en esta memoria.

Pasamos, pues, y con los datos ya relativos a los de clorpromazina, a elaborar unos índices de manera análoga a cómo se aplica el índice terapéutico.

⁶ Un tesoro es un catálogo de términos con un tipo de lenguaje definido y delimitado de la forma más precisa y unívoca posible utilizado para la representación e indexación de los contenidos de otros recursos informativos, en nuestro caso de las publicaciones médicas recogidas en PubMed. Los *Medical Subject Headings* (encabezamientos de términos médicos) serían estos términos usados para la indexación. Hay tesauros para más ciencias, véase el de la Unesco como ejemplo.

⁷ *Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness.*

Esto se hace para el uso de tratamiento corrector de los extrapiramidalismos y los niveles de prolactina respecto de la eficacia, global y frente a síntomas psicóticos positivos, en lo que vamos a llamar índice extrapiramidal e índice prolactogénico respectivamente. La intención de esto es establecer una relación entre la eficacia y los efectos secundarios que como se verá en la revisión es el eje del debate entre el concepto de neuroléptico y antipsicótico atípico. Hay que volver a señalar que es una razón entre valores con diferentes unidades, no como el índice terapéutico que sí que está en la misma unidad. Véase a continuación.

Índice extrapiramidal para eficacia global.

$$I_{Extr. global} = \frac{Tt^{\circ}Extr\ rel\ i}{Ef\ rel\ i_{global}} \quad (8)$$

Índice extrapiramidal para eficacia frente a síntomas psicóticos positivos.

$$I_{Extr. psicóticos positivos} = \frac{Tt^{\circ}Extr\ rel\ i}{Ef\ rel\ i_{psicóticos positivos}} \quad (9)$$

Índice de prolactina para eficacia global.

$$I_{Prolactina global} = \frac{Prolactina\ rel\ i}{Ef\ rel\ i_{global}} \quad (10)$$

Índice de prolactina para eficacia frente a síntomas psicóticos positivos.

$$I_{Prolactina psicóticos positivos} = \frac{Prolactina\ rel\ i}{Ef\ rel\ i_{psicóticos positivos}} \quad (11)$$

Índice extrapiramidal para eficacia frente a síntomas psicóticos negativos

$$I_{Extr. psicóticos negativos} = \frac{Tt^{\circ}Extr\ rel\ i}{Ef\ rel\ i_{psicóticos negativos}} \quad (12)$$

Hay que señalar que sólo se ha calculado el índice extrapiramidal para la eficacia frente a síntomas negativos porque se ha empleado este en un análisis final, planteado a la luz de los resultados, que pretende establecer si vale la pena explorar estas líneas de trabajo.

Las variables hasta aquí descritas serán analizadas en cuanto a la correlación entre ellas. Se establecerá una recta de regresión y se empleará el coeficiente de correlación r de Pearson, aplicable en variables cuantitativas y continuas e independiente de la escala de medida de las variables, que puede utilizarse para medir el grado de asociación lineal de dos variables. La escala va de 1 a -1, de manera que el valor 1 indica una correlación positiva perfecta, el valor 0 la ausencia de relación y el valor -1 la correlación negativa perfecta.

Con el estadístico R^2 (coeficiente de determinación), medida estadística de qué tan cerca están los datos de la línea de regresión ajustada, se trata de una medida de la precisión general del modelo y en el caso de aplicarse dos variables es equivalente al cuadrado de la r de Pearson. R^2 se mide en una escala de 0 a 1 de manera que un valor de 1 indica un modelo que predice perfectamente y un valor de 0 indica un modelo que no tiene ningún valor predictivo.

4.2.4.- Análisis de conglomerados.

La necesidad de nominar y ordenar la naturaleza es algo intrínseco a la condición humana, véase si no el bíblico Génesis. Desde el hito de las clasificaciones a la manera descriptiva del *Systema Naturæ* de Linneo (1735)⁸, con la incorporación de las matemáticas a la ciencia, se han desarrollado técnicas estadísticas para este objetivo (Sokal y Sneath, 1963), con el ánimo de conocer la esencia de lo general y dejar al lado las diferencias particulares.

De los estadísticos que hay vamos a aplicar un análisis de conglomerados⁹ jerárquico ascendente, algoritmo que nos permite ordenar los casos dentro de subgrupos más homogéneos (conglomerados), excluyentes entre sí, dentro de un conjunto aparentemente heterogéneo. Véase una serie de revisiones generales (Cea D'Ancona, 2002; Everitt *et al.*, 2011; Hernández

⁸ Carl von Linné, célebre por su taxonomía de la naturaleza que sigue usándose desde el s. XVIII.

⁹ En la bibliografía se usa ampliamente el anglicismo análisis de *clusters*. Por conglomerado se entiende cada subgrupo con mayor homogeneidad respecto de la muestra original.

Encinas, 2001; Vilà-Baños *et al.*, 2014) y de aplicaciones en el ámbito de la psiquiatría (Korda *et al.*, 2021; Lin *et al.*, 2015; Rocca *et al.*, 2016; Sharma *et al.*, 2021), señalando el uso del análisis de conglomerados para clasificar los antipsicóticos desde teorías basadas en los mecanismos de acción (McCutcheon *et al.*, 2023; Meltzer *et al.*, 1989), como veremos más adelante.

Se trata de intentar seguir el principio de parsimonia en cuanto a encontrar la estructura de los datos más simple posible que represente grupos homogéneos. La aplicación primordial de esta metodología es explorar la existencia de estructuras en los datos sin partir de una premisa previa, sin *a priori*, definiéndosele como ateórico. También se puede emplear para evaluar si los datos se ajustan a un esquema de clasificación previa, con la limitación de que es un método exploratorio y descriptivo, no ofrece un contraste estadístico con un valor de significación, por lo que es necesaria la participación del investigador en la toma de una decisión final sobre el resultado. Esto ha sido criticado por su cierto carácter subjetivo.

El fundamento consiste en el análisis de las dimensiones de las variables mediante un algoritmo clasificatorio (método de conglomeración) en función de las diferencias o similitudes de sus valores (distancias); esto es así para el caso de variables numéricas continuas, pudiendo aplicarse otras medidas en el caso de variables cualitativas. Hay diversos métodos de conglomeración y de medida de las distancias lo que influye en el resultado no siendo coincidente para todos los métodos. Resulta sensible a los casos atípicos, que como tienden a dar grupos de un solo elemento se recomienda identificar previamente. De forma general, está sometido a los problemas que para la estadística supone afrontar los problemas de la psiquiatría en cuanto a la validez y fiabilidad de los datos y la selección de las variables. Por otra parte, no es precisa la distribución normal para su aplicación.

Es importante señalar que hay que elegir las variables que sean verdaderamente relevantes para el marco teórico de la clasificación. Además, es necesaria una tipificación de los datos en el caso de emplear escalas diferentes. Este procedimiento está incorporado en los programas estadísticos con varios procedimientos siendo el más habitual el de las puntuaciones Z (puntuación estandarizada) establecido en función de la media y la desviación estándar.

Es controvertido el asunto de qué algoritmo clasificatorio emplear, atendiendo a que esto puede influir en el resultado. Lo que está más claro es que ningún método puede recomendarse por encima de todos los demás (Everitt *et al.*, 2011). De los posibles métodos de conglomeración que se disponen se va a emplear el de distancia mínima y el de varianza mínima.

La metodología de distancia mínima, o vecino más próximo, establece grupos considerando la menor de las distancias existentes entre los miembros más cercanos de distintos grupos. Sería un método sencillo e intuitivo y se considera de él que tiene propiedades matemáticas satisfactorias, aunque tiende al encadenamiento de casos generando conglomerados “alargados” y más grandes. Este va a ser el procedimiento que se va a emplear en primer lugar y en caso de resultados poco claros se aplicará además el siguiente.

El método de la varianza mínima, más conocido como método de Ward, clasifica en función del cálculo de la suma de cuadrados entre grupos en el ANOVA. Se persigue la minimización de la varianza intragrupal y maximiza la homogeneidad dentro de los grupos. Suele ser muy adecuado, generando conglomerados pequeños y muy compacto, que se han descrito como hiperesféricos.

El resultado se muestra gráficamente en un dendrograma (diagrama de árbol) en el que se representa cómo los individuos se incorporan a los

conglomerados y en qué etapa del procedimiento. La interpretación del número adecuado de conglomerados de los resultantes tiene una parte de interpretación, en lo que se denomina la acción de cortar el gráfico. Esto no es sin criterio aceptándose generalmente como la detección de una mayor distancia gráfica en la constitución de un nuevo conglomerado, a esto se le denomina un mayor tamaño del paso, siendo esta la sección adecuada para establecer dicho corte. Esto supone cambios bruscos en el nivel de agrupación, que puede ser medido según el coeficiente de conglomeración, de manera que el mayor de estos serviría para elegir los conglomerados tras establecer un nivel de corte en las etapas más largas de agregación, que reflejan una mayor distancia entre los casos y por lo tanto una mayor diferencia entre ellos. Ya hemos señalado que no ofrece un contraste estadístico y ofrece diferentes resultados según la metodología de conglomeración y de medida. Se suele indicar que el método se vuelve farragoso en su interpretación para un número elevado de casos; la muestra de fármacos que empleamos es de una veintena y de fácil manejo por ello.

Para este procedimiento se va a emplear el programa SPSS v.27. La representación gráfica de los datos se realizará con los valores relativos a la clorpromazina para ilustrar a esta como el punto de “gravedad” de la noción de neuroléptico.

5.- Concepto de antipsicótico atípico: **génesis y crítica**

Para poder entender cómo se llega al concepto de antipsicótico atípico es preciso describir el desarrollo de los tratamientos antipsicóticos, en especial el hito fundamental de la aplicación de la clorpromazina en las psicosis, la definición del concepto de neuroléptico y la constatación empírica de las características clínicas de la clozapina como antipsicótico atípico primordial.

5.1.- Panorama de tratamientos previos a la clorpromazina.

La farmacología es intrínseca a la práctica médica desde sus tiempos precientíficos y desde la Odisea hay múltiples ejemplos literarios de legendarios filtros mágicos para el espíritu. La psicofarmacología es a la psiquiatría, en cuanto a rama especializada, como la farmacología a la medicina. Esto, para la medicina actual, lo podríamos remontar a un personaje como el renacentista Paracelso (s. XVI) en el que se aunaban el médico con el alquimista, además del astrólogo y el místico. Su teoría iatroquímica¹⁰ propugna un modelo fisiopatológico a expensas de alteraciones químicas y por lo tanto una terapéutica a través de la administración de ciertas sustancias. Realizó varios tratamientos a pacientes que, por su descripción, debían tener trastornos mentales.

Desde finales del s. XIX se venían usando distintos fármacos con apenas eficacia y sin lograr un efecto específico frente al conjunto de la patología psicótica¹¹; tan sólo se lograba una cierta tranquilización sintomática que no solía influir decisivamente en el curso evolutivo de la enfermedad (Bourgeois, 2015). Hay que considerar que se partía de una farmacoterapia que estaba basada en

¹⁰ Etimológicamente química médica, del griego *ιατρός* (médico) y química (*χημεία*); véase de la abundante bibliografía (Pérez-Bustamante, 1995).

¹¹ Entendida en esta época como un concepto más amplio que el de esquizofrenia y basándose en la presencia de lo que entendemos actualmente como síntomas psicóticos positivos tales como alucinaciones, delirios o desorganización del pensamiento y la conducta. Delirios crónicos, trastornos esquizoafectivos, manías y depresiones con síntomas psicóticos, demencias, psicosis tóxicas y psicógenas estarían en este amplio concepto de trastornos psicóticos manteniéndose la esquizofrenia como patología *princeps*. Esta partiría de su inicial conceptualización por Kraepelin como *dementia praecox* (1896) y la aplicación del término esquizofrenia por Bleuler (1911).

consideraciones teóricas con unos fundamentos fisiopatológicos muy primitivos y simples que se plasmaban en el uso de catárticos, diaforéticos, eméticos o sangrías. Al principio, un empirismo observador de la naturaleza y no exento de aspectos mágicos, tras una observación clínica carente de procedimiento sistemático, era lo habitual. Así se empleaba mayoritariamente una farmacopea de extractos vegetales, y raramente animal, y algún producto de síntesis muy sencilla: opio, morfina, codeína, cafeína, hachís, coca, digital, estramonio, belladona, mandrágora, eléboro, alcanfor, hidrato de cloral, paraldehído, sales de bromuro, manganeso, estaño, nucleinato de sosa, inyecciones de aceite de castor, extractos de pituitaria o transfusiones de suero de origen animal. También se siguieron procedimientos físicos, tales como hidroterapias diversas, sillas rotativas o encamamientos, aparte de las medidas de contención mecánica, con grilletes en no pocas ocasiones, para pacientes agitados. Siguiendo una concepción primitiva de la enfermedad como proceso inmunitario se llegó a la extirpación del apéndice vermiforme y dientes (Lehmann y Ban, 1997) en la idea de eliminar focos inflamatorios. Se procedió a administrar soluciones hipertónicas intravenosas o sustituir líquido cefalorraquídeo por el de caballo aséptico para estimular los plexos coroideos. A exponer a los pacientes a atmósferas ricas en dióxido de carbono o en nitrógeno. La lista es prolija y extensa y seguro que algún remedio no habrá sido citado, para una revisión del asunto y de las diversas opciones terapéuticas que se van a ir describiendo véanse (Barcia, 1998; Braslow y Marder, 2019; Haddad *et al.*, 2020; Healy, 2004; Jacobsen, 1986; Lehmann, 1993; Lieberman, 2016; Mitchell y Kirkby, 2007; Shorter, 1997, 2021; Tölle y Schott, 2010; Weber, 2012).

Es fácil el juicio ante esta situación desde nuestro contexto histórico. El presentismo histórico es una navaja siempre muy afilada y manejada por alguien muy joven; ya nos pasarán un rasero similar. Hay que ser consciente del estado del conocimiento de la época y la desesperante situación de enfrentar la necesidad de aliviar el padecimiento de pacientes graves (catatónicos, agitados, suicidas, desorganizados, procesos demenciantes, etc.) con las manos vacías. Aunque parece que estamos muy distantes de lo que se describe, lo referido ilustra el asunto de la necesidad pragmática de la psiquiatría, de ser eficaz,

incluso de forma empírica, aunque no se disponga de un conocimiento exhaustivo que dé razón de la naturaleza de la patología psiquiátrica y su tratamiento; hemos avanzado en esto, pero no se puede decir que hayamos dejado definitivamente atrás esta etapa. No es que esto no sea importante, es que actualmente no hemos alcanzado ese *Brave new brain*¹² (Andreasen, 2001) de conocimiento de la fisiopatología cerebral que se deseaba en la renacida psiquiatría biológica de finales del s. XX; se ha avanzado mucho, pero no se ha culminado, ni se acaba de ver cumbre. Ha sido el proceder del empirismo clínico y farmacológico, aplicado de forma que aún a tenacidad con sagacidad, el que finalmente ha encontrado la oportunidad de las terapias farmacológicas de las que disponemos hoy en día. Desde la historiografía psiquiátrica se ha tendido a lo que se ha señalado como historiografía *Whig*¹³, una sucesión cronológica de hechos memorables, que revelan el avance del progreso de una forma indefectible. Parte de este enfoque se adopta atendiendo a una simplificación descriptiva, pero no se le puede reconocer un carácter absoluto a este avanzar, a poco que contemplemos la insuficiencia de los conocimientos adquiridos en el tratamiento con fármacos de la psicopatología; avances, pero no logros definitivos en cuanto a la curación.

Hasta la segunda mitad del s. XX la psiquiatría no dispone de una psicofarmacología con alguna eficacia frente a las psicosis, en especial en el caso de la esquizofrenia como patología más importante. La obra de Kraepelin, con su concepto primordial de *dementia praecox*¹⁴, en 1896, orientaba la etiología y fisiopatología de la esquizofrenia hacia la patología cerebral, postulando aspectos genéticos y neuroendocrinos. Aun así, no fue capaz de ofertar una terapia médica eficaz, orientando la búsqueda de ésta hacia lo farmacológico. El impacto de la obra psicoanalítica de Freud en el ámbito de las psicosis, y su aplicación por parte de Bleuler (creador del término esquizofrenia

¹² Andreasen parafrasea la novela *Brave new world* (Huxley, 1932); por lo que en español sería: *Un cerebro feliz*. Huxley a su vez tomó el título de una cita de la obra de teatro de Shakespeare *La tempestad* (1611) (Shakespeare, 2015), en el que se usa con un sentido irónico en relación con los peligros de los territorios “salvajes” de América, y la naturaleza de sus habitantes, que se estaban colonizando por los ingleses. Esperamos, pues, la misma ironía en Andreasen.

¹³ Aludiendo a los liberales británicos que describían la historia como una sucesión de éxitos del parlamentarismo progresista frente a los *Tories* conservadores (Berrios, 2010).

¹⁴ Véase una reedición traducida al castellano en (Kraepelin *et al.*, 1996).

en 1911, para renombrar la *dementia praecox* de Kraepelin)¹⁵, dio lugar más a especulaciones clínicas y debates teóricos psicoterapéuticos que a resultados generalizables y prácticos en cuanto a su tratamiento farmacológico. Si bien tuvo el valor de reconocer aspectos psicodinámicos en la esquizofrenia y contemplaba una visión menos pesimista del pronóstico, no tuvo tampoco un impacto significativo sobre la posibilidad de influir en el curso de la patología mediante la farmacoterapia. La visión psicoanalítica¹⁶ de la fisiopatología y terapéutica de la esquizofrenia llegó a ser la dominante en la primera mitad del s. XX, en especial en los EE. UU., lo que para algunos autores supuso un impedimento para el inicial desarrollo de la psicofarmacología en este país y que Europa estuviera a la cabeza de esta investigación.

A principios del s. XX se intentaron varios métodos para el tratamiento de las psicosis. Tan sólo algunos métodos aportaron algo de eficacia, véase a continuación.

El bromuro de sodio se venía empleando durante el XIX por sus efectos anticonvulsivos y sedantes, y precisamente por esto fue empleado por McLeod en 1900, mediante curas de sueño en el tratamiento de la manía y la agitación, aunque no resultó eficaz ni seguro (Sourkes, 1991).

Los barbitúricos se introdujeron a principios del s. XX como hipnóticos sedantes (López-Muñoz *et al.*, 2005). El primero de ellos fue el barbital, popularizado bajo la marca Veronal, sintetizado en 1902 por Fischer y von Mering. Se emplearon para inducir igualmente en otra modalidad de las genéricamente llamadas curas de sueño, con mucha mayor potencia. En la psiquiatría se usó primero en Turín por Epifanio (1915), sin trascender a la comunidad psiquiátrica, y después por Kläsi en Zúrich (1920), con más éxito en difundir el uso de barbitúricos en la psiquiatría para pacientes psicóticos y

¹⁵ Véase una reedición traducida al castellano en (Bleuler, 2013).

¹⁶ Entendida por muchos como otra revolución, más allá de la clínica, de la mente humana en general (Makari, 2008).

maníacos (*Dauernarkose*¹⁷) y a una dosis menor para inducir estados de sedación para favorecer una entrevista psicodinámica con la intención de disminuir las resistencias frente a contenidos mentales que con conciencia normal no serían accesibles, lo que se llamó narcoanálisis. A pesar de la comunicación de algunos casos que evolucionaban bien, en cuanto se dispuso de otros tratamientos, los barbitúricos fueron desestimados por sus riesgos de adicción con rápida tolerancia y bajo margen de seguridad en caso de intoxicación.

La piretoterapia fue creada por von Jauregg (1917) demostrando eficacia frente a la *dementia paralytica*, la neurosífilis, que por esta época abarrotaba los manicomios. A partir de la observación empírica de la mejoría psicopatológica tras que los pacientes sufrieran fiebre por algún otro proceso médico comórbido (recordar que no se había descubierto la penicilina) von Jauregg se planteó métodos artificiales de provocación de fiebre. Pensando en los accesos febriles de la malaria, inoculaba *Plasmodium vivax*, esperando que fuera menos mórbido que otros *Plasmodia*. Se dejaba que el paciente presentara una serie de ataques febriles y se le acababa tratando con quinina. No dejaba de tener su letalidad, que se ha estimado de un 15 % a pesar de los tratamientos. De forma análoga se extendió el tratamiento a pacientes con esquizofrenia y psicosis maniicodepresiva, al margen de que el fundamento etiopatogénico no estuviera relacionado, esperando el empirismo analógico, tan usado en psiquiatría, de que síntomas similares respondieran de modo similar. Von Jauregg alcanzó gran prestigio y reputación lo que le granjeó ser premiado con el Nobel de medicina, por primera vez para la psiquiatría, en 1927 (Whitrow, 1990).

Evitando los riesgos de la malaria, se provocó fiebre de otras maneras, dirigiéndose estos procedimientos de forma más específica hacia los pacientes con psicosis endógenas. El propio von Jauregg ensayó la tuberculina y se administraron otras sustancias pirógenas tales como nucleinato de sosa, extractos vegetales y cerebrales, preparados de bacterias muertas del grupo *Coli*

¹⁷ Etimológicamente narcosis, en cuanto a sueño artificial, prolongada.

y sueros de otros pacientes. Buscando la fiebre de una infección, un choque leucogénico, se inyectó trementina o aceite sulfurado intramuscular que provocaba lo que se llamaba absceso de fijación, que tras unos días de fiebre se drenaba. En España uno de los que más estudió las piretoterapias a lo largo de las décadas de los veinte y treinta del s. XX fue el neuropsiquiatra Rodríguez Lafora, discípulo de Ramón y Cajal (López-Muñoz *et al.*, 2009).

La técnica de los comas insulínicos fue desarrollada por Sakel (1935) a partir de la observación de un coma insulínico iatrogénico. Consistió en administrar insulina para provocar un coma hipoglucémico profundo, hasta la supresión del reflejo corneal, y revertirlo tras unos minutos. Al menos un tercio de los pacientes presentaban crisis convulsivas generalizadas. Durante un tiempo, Sakel pugnó por la supremacía de los tratamientos de choque frente a la convulsoterapia, con cierta confusión ya que no eran pocos los clínicos que usaban indistintamente la insulino-terapia o la convulsoterapia, como si fueran equivalentes; al final pervivirían los tratamientos convulsivos provocados por la electricidad, el electroschock. Los riesgos médicos que supone la hipoglucemia y la incapacidad de demostrar mayor eficacia que la clorpromazina en la esquizofrenia conllevó su definitiva postergación (Doroshov, 2007).

Un tratamiento apenas recordado y que tuvo un desarrollo y uso un tanto errático fueron los comas, o choques, atropínicos (Gazdag *et al.*, 2005). Su uso retoma en el s. XIX la antigua tradición del uso de la escopolamina de extracción vegetal. Un psiquiatra francés, Donnadieu (1938), empleó la atropina en un paciente esquizofrénico que presentaba un cuadro vagal, en virtud de sus efectos parasimpaticolíticos, de manera que el paciente mejoró tanto del estado vegetativo como psicopatológico. En la década de los cincuenta, Forrer, psiquiatra norteamericano, empleó la atropina en la esquizofrenia a dosis progresivamente más elevadas. El procedimiento se extendió por algunos hospitales psiquiátricos norteamericanos, sin una generalización nacional, y por países del ámbito soviético. A menudo se provocaba un cuadro confusional con frecuentes alteraciones sensorio-perceptivas y una característica hipertermia debida

a la descarga adrenérgica provocada; muchos pacientes acababan entrando en coma, e incluso presentaban crisis convulsivas. Enfrentada a la aparición de los fármacos antipsicóticos y la estabilización del procedimiento de la terapia electroconvulsiva, acabó desapareciendo hacia la década de los setenta sin apenas llamar la atención.

La psicocirugía empezó a finales del s. XIX de la mano del inglés Shaw y el suizo Burckhardt. Sin embargo, estos autores no tuvieron continuidad, debido a los escasos resultados, las complicaciones (algunas letales) y las dificultades en la técnica quirúrgica. Fue el portugués Moniz (1936) quien retomó la psicocirugía con el procedimiento de leucotomía prefrontal tras observar los resultados de la neurocirugía experimental en primates superiores. Junto con la arteriografía de contraste, se consideraron motivos suficientes para concederle el Nobel de medicina en 1949. La técnica se expandió en especial en EE. UU., donde un uso excesivamente laxo con las indicaciones y la irreversibilidad de efectos secundarios propiciaron su declive. En la actualidad la psicocirugía sigue siendo indicación para casos resistentes de trastorno obsesivo compulsivo y se vuelve a replantear para otros trastornos psiquiátricos, habida cuenta de los avances técnicos de neuroimagen y estereotaxia, así como la posibilidad de ser mínimamente invasivo con electrodos profundos (Agarwal *et al.*, 2016).

La provocación artificial de crisis convulsivas de tipo *grand mal* como terapia psiquiátrica fue introducida por el húngaro Meduna en 1934; véase una revisión histórica en (Shorter y Healy, 2007). A partir de observaciones clínicas y anatomopatológicas estableció la teoría de la exclusión entre la esquizofrenia y la epilepsia, que serían una especie de patologías antagónicas, por lo que “convertir” a una en la otra restauraría el equilibrio psíquico del paciente. El planteamiento no es acertado, pero lo usó como hipótesis de trabajo desarrollando un procedimiento de investigación experimental con un modelo animal en el que llegó a realizar estudios anatomopatológicos cerebrales para descartar el riesgo de provocar lesiones. Consiguió tratar con eficacia pacientes esquizofrénicos, la mayoría con catatonía, mediante la administración

intramuscular de alcanfor¹⁸ para provocar una crisis epiléptica tónico-clónica. Su eficacia hizo que se difundiera por Europa y América. A menudo fue empleada bajo el concepto de terapia de *shock*¹⁹ de forma equivalente a como se hacía con la insulina, incluso hubo quien administró simultánea o alternativamente insulina y cardiazol en un ciclo de tratamiento de choque. En esta época los psiquiatras estaban convencidos de que para sacar a los pacientes de sus estados patológicos, muchos de ellos crónicos, de alguna manera había que conmover su cerebro, con una especie de estímulo súbito que los hiciera reaccionar, así que el término *shock* no lo empleaban en el sentido de colapso, que es como se emplea preferentemente en la actualidad, sino como sobresalto, como un estímulo que, por inesperado e intenso, pretendía provocar una respuesta en un cerebro cronificado en una determinada sintomatología.

Los italianos Cerletti y Bini (1938) diseñaron un aparato para provocar crisis convulsivas mediante la administración de electricidad, lo que denominaron *elettroshock*, procedimiento que se mostró más eficiente y seguro que el uso de fármacos. Desde el principio quedó claro que no sólo era antipsicótico, sino además antimaníaco y antidepresivo. Tras una gran expansión en su uso, la aparición de la clorpromazina y abusos en su empleo hicieron que casi desapareciera (Majerus, 2015). La constatación de una elevada tasa de resistencia a los antipsicóticos y antidepresivos en casos de especial gravedad clínica hizo que se recuperara este procedimiento, con modificaciones técnicas e incorporación de anestesia y soporte vital que lo han hecho mucho más seguro. La denominación cambió en tanto que se constató que el efecto clínico dependía de la provocación artificial de crisis convulsivas, no de ningún efecto de *shock*, así que el término actual sería el de terapia electroconvulsiva. Hoy en día pervive como el tratamiento antidepresivo más eficaz (UK ECT Review Group, 2003) y como una oportunidad terapéutica de particular y rápida eficacia en catatonía y manía resistente. En esquizofrenia resistente resulta una opción de tratamiento

¹⁸ El alcanfor es muy lipofílico por lo que fue sustituido por el pentametilentetrazol, más manejable al ser soluble en agua. En Europa se le conocería como Cardiazol y en EE. UU. como Metrazol.

¹⁹ Traducido al castellano por choque. El anglicismo *shock* está ampliamente difundido, y asimilado, por la literatura médica en lengua española.

en combinación con antipsicóticos en caso de que no se responda a clozapina o se precise una rápida respuesta (Sinclair *et al.*, 2019). La terapia electroconvulsiva es la única terapia antipsicótica previa a la era de la clorpromazina que pervive, siendo un procedimiento protocolizado y seguro (Tørring *et al.*, 2017), aunque con la limitación de efectos secundarios mnésicos y estar socialmente mal vista y estigmatizada (Sienaert, 2016).

Habida cuenta el tema de esta memoria no se debe dejar pasar una reflexión sobre la terapia electroconvulsiva en cuanto a que resulta un ejemplo de cómo la eficacia antipsicótica no tiene que ir necesariamente acompañada la provocación de síntomas extrapiramidales, que como veremos resulta el núcleo del concepto de neuroléptico. Así vemos que en los casos de enfermedad de Parkinson que presentan psicosis, la terapia electroconvulsiva resulta un eficaz antipsicótico sin empeorar, incluso mejorando, los síntomas motores (Cumper *et al.*, 2014; Popeo y Kellner, 2009). Es pues, si se permite el exceso, un procedimiento antipsicótico “atípico”, aunque a todas luces no es posible una comparación directa de los mecanismos de acción con los psicofármacos, que en el caso de la terapia electroconvulsiva resultan más desconocidos aún.

Sólo persisten de todo esto la terapia electroconvulsiva y la psicocirugía. Son tratamientos originarios de unos tiempos en los que no se seguían los pasos protocolizados de un ensayo clínico y su uso se fundamentaba en la observación clínica y una especulación fisiopatológica más que voluntariosa. A menudo se usaron en combinación varios de estos procedimientos, sin dejar por ello de apreciar una escasa respuesta y, de haberla, con una elevada tendencia a la recurrencia y con importantes efectos secundarios. A pesar de estar periclitados varios de estos tratamientos, todavía no se ha podido explicar el fundamento fisiopatológico y mecanismos de acción de su eficacia, lo que deja abierta una puerta a la investigación.

5.2.- ¿Un giro copernicano?

Como se ha descrito, a mediados del s. XX la farmacología de la esquizofrenia se caracterizaba por ser un pandemónium de incertidumbre terapéutica, en el que no había manera de elegir un fármaco que pudiera aportar una eficacia que fuera más allá de tranquilizar, o sedar, precariamente y que el clínico pudiera sentir y transmitir que estaba intentando hacer algo por los pacientes. El afán por encontrar tratamientos eficaces convivía con un cierto nihilismo terapéutico.

Si seguimos el relato de médicos psiquiatras que trataron pacientes antes de 1952 (año del primer uso antipsicótico de la clorpromazina), tal como se relata (Ginestet, 2002) en el Hôpital de Sainte Anne de Paris, en el servicio de hombres dirigido por Deniker, y comparando con los tratamientos que tenían hasta entonces, aconteció una auténtica revolución psicofarmacológica (Healy, 1987) en el más preciso sentido de la concepción de T. Kuhn de la estructura de las revoluciones científicas (1962)²⁰. Son varios los autores que también hablan en términos de revolución al referirse a la aparición de los fármacos antipsicóticos y resto de grupos psicofarmacológicos (Cancro, 2000; Lickey y Gordon, 1983; Lieberman *et al.*, 2000; Pichot, 1987; Rosenbloom, 2002), en una marcada confianza positivista en el avance de la psiquiatría como rama del saber médico que se impulsa por la razón de la ciencia química y farmacológica. Surge un paradigma²¹ que se opone y sustituye al anterior y da un giro decisivo el estado del conocimiento. De manera análoga a como ocurrió con Copérnico y su heliocentrismo, así se plantea que igualmente ocurrió con el tratamiento psicofarmacológico de las patologías psiquiátricas. Si bien la revolución copernicana se puede tener por definitiva y desbanca al anterior paradigma, no se puede afirmar lo mismo con la psicofarmacología; pasando de una gran expectativa a mostrar sus limitaciones, pudiendo tenerse por una revolución decisiva, pero que no cierra el giro de forma perfecta (Baumeister y Hawkins,

²⁰ Véase una traducción al castellano en (Kuhn, 2001).

²¹ Llamo 'paradigmas' a realizaciones científicas universalmente reconocidas que, durante cierto tiempo, proporcionan modelos de problemas y soluciones a una comunidad científica. (Kuhn, 1962). Podríamos explicar un paradigma exponiendo que no son hechos incontrovertibles, sino lo que permite darles sentido a los hechos, o quitárselo, y buscar entonces un nuevo paradigma.

2005; Caponi, 2021; Carpenter y Davis, 2012; Weston-Green, 2022). Este planteamiento farmacológico de la terapéutica no resulta excluyente ni exhaustivo. La cuestión práctica no es si el tratamiento de la patología psiquiátrica es el farmacológico de forma única, sino si los fármacos tienen eficacia en el tratamiento de esta patología, en ocasiones ni siquiera en todos los casos y sin desconsiderar la contribución psicoterapéutica. El paradigma del modelo biopsicosocial para la psiquiatría que planteó Engel, en 1977, sigue más vigente que nunca (Bolton y Gillett, 2019).

El conocimiento de la psiquiatría no es tan exhaustivo como el que tenemos de la estructura del sistema solar. Hay sistemas teóricos diferentes que nos enfrentan al problema de la inconmensurabilidad, noción que T. Kuhn y Feyerabend, plantearon de forma independiente en 1962 (Fernández Moreno, 1995; Gargiulo, 2016; Rogers, 1988), que expone cómo el hecho de usar lenguajes diferentes hace que no se puedan afrontar comparaciones válidas entre sistemas teóricos diferentes. La adhesión a un paradigma conlleva usar un lenguaje y una forma de entender el mundo diferente, las más de las veces excluyente y alienante, del que sigue otro paradigma, de manera que no se puedan entender. La clorpromazina, y la apertura que supuso de la psicofarmacología de las psicosis, puede ser entendida como un avance decisivo en el progreso de la medicina para sus defensores, o como un fenómeno cíclico para sus detractores, que consideran se extinguirá cuando agote sus expectativas. Se podría hacer una analogía en términos evolutivos de las especies de seres vivos, de manera que, tras un período de estabilidad, en un corto plazo de tiempo se produce una crisis en cuya bifurcación surgen nuevas especies. No es sino el debate de la historia entendida como flecha que avanza en el tiempo o ciclo periódico y recurrente (Gould, 1987). Hay pues grandes necesidades y oportunidades de investigación, un testigo que espera un relevo.

El avance en el conocimiento en psiquiatría se hace primordialmente con un procedimiento empírico (Möller, 2001) de observación y de ensayo y error, que es lo que es un ensayo clínico, con unos planteamientos teóricos que se van

articulando en función de los resultados. Este esquema se adapta bien a los planteamientos de Popper (1934)²² que establece la necesidad de tener hipótesis que puedan ser falsables, contrastadas de forma objetiva y reproducible por diversos observadores, para poder establecer un conocimiento válido. De este modo la psicofarmacología se integra en la medicina según un proceder racionalista (Joyce, 1980).

En el breve espacio de tiempo de ocho años en la mitad del s. XX, una especie de edad de oro de la psicofarmacología, gracias a la labor de sistematización de las observaciones clínicas y de laboratorio, la psicofarmacología aportó hallazgos que perduran hasta la actualidad. Aunque la historiografía psiquiátrica gusta de la expresión edad de oro, se aplicaría mejor la de explosión cámbrica en la que en dicho período (hace 500 millones de años) aumentó bruscamente la diversidad del registro fósil, pues algo parecido.

Siempre se alude al azar, al caprichoso toque de la fortuna, sin que esto se ajuste del todo a la realidad porque podríamos visitar el tópico de la frase atribuida a Picasso a propósito de que la inspiración te pille trabajando, pues eso. Hay que señalar que no fueron simples golpes de suerte de uno que pasaba por ahí, debiéndose reconocer la labor de aquellos clínicos (médicos y farmacólogos) que estaban atentos a lo que acontecía con sus pacientes, aplicaron una metodología científica y tuvieron la perspicacia, sagacidad y arrojo de sacar beneficio de sus observaciones, no siempre en su línea de investigación, aplicándoles el pensamiento inductivo. En este sentido, es plenamente aplicable el término serendipia, el descubrimiento que surge durante un “peregrinar” tal como lo concibió Walpole en 1754 como expresión de la inteligencia y consagrado en medicina por autores como Cannon, Luria o Fleming (Ban, 2006; Baumeister *et al.*, 2010; Dousset, 2003; López-Muñoz *et al.*, 2012; López-Muñoz y Álamo, 2015; Rius Alarcó, 2016).

²² Una traducción al castellano se puede consultar en (Popper, 2008).

Había una cultura de investigación clínica²³, desde el empirismo fundamentado en el estudio de la naturaleza²⁴ antes que, desde la teoría dogmática, lo que permitió encontrar fármacos eficaces, de los que se carecía (Missa, 2008). La cita de Pasteur para la ocasión de su nombramiento como primer decano de la facultad de ciencias de la universidad de Lille (1854) es más rotunda que cualquier discurso que podamos elaborar: *En el campo de la observación, la oportunidad sólo favorece a las mentes preparadas*.²⁵

El propio Deniker, que desarrolló el uso antipsicótico de la clorpromazina (1952), reflexionaba sobre el azar en su trabajo, considerando que su hallazgo era fruto de la afortunada combinación de la síntesis de moléculas con la idea de su aplicación en el tratamiento de las enfermedades mentales siguiendo un modelo médico (Deniker, 1970). Janssen expondría un pensamiento similar a propósito de la síntesis del haloperidol: *Trabajo duro, una mente abierta para lo inesperado y la serendipia finalmente culminaron en un compuesto estructuralmente novedoso, llamado haloperidol*.²⁶

La psicofarmacología^{27,28} no estaba para entonces establecida por falta de una eficacia específica, aunque Macht usara el término ya en 1920. A lo mejor, el

²³ Se podría decir que éste era el *Zeitgeist*, el hegeliano espíritu del tiempo, para los investigadores de la medicina desde la segunda mitad del s. XIX. Perseverar en esta actitud les acabó llevando a donde no esperaban, gracias a que estaban atentos a explorar adaptándose a los descubrimientos.

²⁴ Deniker describió a los clínicos que avanzaron en el conocimiento médico de esta época como naturalistas (Deniker, 1983).

²⁵ *Dans les champs de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés*. (Pasteur, 1929).

²⁶ *Hard work, an open mind for the unexpected and serendipity eventually culminated in a structurally novel compound that is called haloperidol*. (Janssen y Tollenaere, 1983).

²⁷ Una pequeña *boutade* histórica. El término psicofármaco fue acuñado por primera vez por Reinhard Lorch en 1948 (Roth, 2003). Lo empleó en su versión griega *Ψυχοφάρμακον*, de *Ψυχή* (alma) y *Φάρμακον* (fármaco). Hay que considerar que *Φάρμακον* originariamente alude a remedio, que no tiene que ser necesariamente una sustancia química, que podría ser una intervención de naturaleza psicológica que es lo que precisamente pretende este autor en la tradición del *Ars moriendi* (libros bajomedievales a propósito de cómo puede afrontar la muerte un buen cristiano) que continuó en Alemania en el s. XVI en lo que se llamó *Trost- und Sterbebüchlein* (libros de consolación y muerte) en lo que se enmarca la obra de Lorch. Así que pareciera que este *Ψυχοφάρμακον* se traduciría mejor como consuelo o remedio del alma. Visto de esta manera, no podemos referirnos a Lorch como origen del concepto actual de psicofarmacología, resultando un caso de peculiar homografía histórica. Cualquier día aparece algún documento en quién sabe qué rincón de biblioteca y cambia lo que decimos saber.

primer psicofarmacólogo moderno fuera Moreau de Tours con su propuesta del cannabis (1845), extraída de sus experiencias en el mundo árabe y que tanto fascinó a la bohemia parisina (Pérez Revuelta y Villagrán Moreno, 2021). El término psicofarmacología sería usado por algún otro autor en los cincuenta del s. XX, pero sin alcanzar repercusión. Sería relanzado por el grupo de trabajo de la clorpromazina de Delay y Deniker en el Hôpital de Sainte Anne de París, a partir de la labor de Thuillier, que la había empleado en 1950 en un trabajo a propósito del disulfiram (Thuillier, 1981), logrando una gran difusión al apoyarse en el prestigio de la psiquiatría parisina. La generalización del término psicofarmacología vendría de su adopción por parte de la literatura científica anglosajona (Ross y Cole, 1960).

Al filo de la mitad del s. XX, esta mentalidad clínica, activa y vigilante, descubrió diversos psicofármacos cuya influencia se extiende hasta el presente. Así tenemos el uso del litio por Cade en la manía (1949), el meprobamato por Berger como primer tranquilizante (1950), la clorpromazina como antipsicótico tras sus apreciaciones en la anestesia por Laborit (1951) y su aplicación en la esquizofrenia por Delay y Deniker (1952), los efectos euforizantes de la iproniazida en pacientes tuberculosos por Selikof (1952) como antecedente de los antidepresivos IMAO, de la medicina tradicional hindú la reserpina de la mano de Sen y Bose (1953) como antipsicótico y antihipertensivo y la imipramina por R. Kuhn en 1957 (Steinberg y Himmerich, 2012), precisamente una consecuencia de la investigación clínico-farmacológica de las moléculas tricíclicas que siguió a la clorpromazina. A la vista de estos hallazgos el neurofisiólogo norteamericano R. Gerard (1957) acuñó el término fármaco psicotrópico (Ban, 2001), como aquel capaz de tener efectos sobre la mente o comportamiento humanos. La década de los cincuenta del s. XX fue pues la década de oro (o cámbrica) de la psicofarmacología, de una manera que no se ha vuelto a ver setenta años más tarde; difícil será que se vuelva a dar semejante eclosión farmacológica.

²⁸ Kraepelin (1892) creó el término farmacopsicología (*pharmacopsychologie*) para hacer referencia a sus experimentos a propósito de la psicología cognitiva en el laboratorio de Wundt (Müller *et al.*, 2006). El término no asentó en clínica y ha quedado para los anales.

Estos hallazgos no se quedaron en la aplicación terapéutica, además abrieron líneas de investigación de nuevos fármacos y estudios fisiopatológicos. La psiquiatría no volvería a ser la misma y aunque no han resuelto las enfermedades en las que se aplican, esta práctica extiende su influencia hasta la actualidad (Ban, 2006; Jacobsen, 1986). En su historia de la psiquiatría (Shorter, 1997) parangona lo que la clorpromazina supone a las psicosis con lo que la penicilina a las infecciones bacterianas; habría que rebajar el éxtasis terapéutico y reconocer que, si seguimos con la analogía antibiótica, los antipsicóticos se parecen más a las sulfamidas que a las penicilinas. En esta línea se ha criticado que los antipsicóticos no resultan específicos para la esquizofrenia, siendo meros agentes sintomáticos con un importante riesgo de efectos secundarios (Healy, 1990a).

Empieza la psicofarmacología moderna en una revolución del paradigma de la psiquiatría, con el péndulo oscilando hacia la neuroquímica. Los antiguos postulados de la psiquiatría clásica francoalemana, asentados en el estudio del cerebro como fundamento de la patología psiquiátrica, resurgen y se orientan de una forma decisiva hacia lo que se ha dado en llamar contemporáneamente la psiquiatría biológica, el neo-kraepelinismo (Compton y Guze, 1995; Kurtz, 2022). Para (Swazey, 1974), la clorpromazina hace moderna a la psiquiatría.

Como señalábamos, hay que evitar hacer un panegírico de los antipsicóticos, que no lo alcanzan todo en cuanto a eficacia o seguridad. Hay opiniones críticas con su uso que podrían entenderse en un espectro que va desde un oportuno escepticismo, que evita el triunfalismo narcisista, hasta el negacionismo farmacoterapéutico y biológico del movimiento de la antipsiquiatría²⁹. Esta última es una corriente heterogénea que desde la década de los sesenta del s. XX ha ido oscilando en sus expresiones, pero que suele coincidir en la negación de la naturaleza patológica de lo que “oficialmente”, y por los detentadores del poder social (el estado, en su lógica de mantenimiento

²⁹ El término antipsiquiatría es designado desde la psiquiatría, de manera que sus antagónicos no se reconocen en él, aunque los describe bien y también identifica el conflicto que plantean.

del orden, y las empresas farmacéuticas, en su lógica capitalista de maximizar los beneficios), se consideran como enfermedades psiquiátricas. Para la antipsiquiatría la patología psiquiátrica se entendería mejor como una expresión de la diversidad humana sobre la que actúa el efecto pernicioso de la sociedad³⁰, de manera que ésta reprimiría a las personas diferentes mediante la psiquiatría, que sería a la medicina lo que la policía a la sociedad, aplicando sus métodos farmacológicos, una especie de camisa de fuerza química, cuando no de tortura. La esquizofrenia ha sido constantemente el despojo sagrado y mágico de las lides de la antipsiquiatría, de manera que los antipsicóticos para la esquizofrenia, en caso de existir, no serían eficaces sino incluso perjudiciales instrumentos represivos. Detrás de todo esto estaría el capitalismo de la industria farmacéutica de la que se ha planteado cómo el desarrollo de psicofármacos es capaz de modular la percepción de la psicopatología y el manejo clínico que hacemos de ésta (Healy, 1990b).

Este punto de vista, en mayor o menor medida, es sostenido por autores contemporáneos (Gøtzsche, 2013; Moncrieff, 2013; Shorter, 2021; Whitaker, 2004) en una especie de irredentismo ideológico antagonista de todo lo que suene a biología en lo que la medicina llama psiquiatría y que para ellos no es sino fruto perverso de la sociedad (que mercantiliza hasta la salud) y la práctica de la psicofarmacología un destilado de esto. La ilustrativa imagen de los antipsicóticos como una suerte de imposible bala mágica es empleada por esta línea de argumentación para desestimarlos e intentar reducir estos fármacos a una especie de polvo de momia³¹. Ya se reflejó antes que los defensores de paradigmas rivales viven en mundos diferentes. Sin querer abundar en este aspecto no querría dejar de señalar que sería bueno para los pacientes que sus médicos evitaran planteamientos dicotómicos y maniqueos, que es a lo que los debates entre psiquiatría y antipsiquiatría parecen abocados como en una especie de guerra religiosa. Esto es un esquema muy repetido en la sociedad

³⁰ El ideal de Rousseau confiado en la innata bondad de la naturaleza humana que es echada a perder por la sociedad encuentra expresión en este pensamiento. *L'homme naît bon, c'est la société qui le corrompt* (Rousseau, 1755).

³¹ Del s. X al XVIII no hubo botica de prestigio que no tuviera su correspondiente albarelo de momia egipcia pulverizada, llamado *mumia*. Este polvo era tan apreciado como inútil y las más de las veces falsificado (Marinozzi, 2003).

postmoderna actual, de manera que los grupos que adquieren una determinada identidad (de cualquier aspecto que le suponga significación, en nuestro caso el valor terapéutico de los psicofármacos y la naturaleza de la psicopatología) la expresan de forma radicalizada y negadora de otros grupos e identidades. El propio Kuhn, ironizaba en 1962, a propósito de aquellos que cambiaban de paradigma científico señalando que experimentaban algo parecido a una conversión religiosa (Kuhn, 2001).

No por todo esto se debe dejar de reconocer el valor de los críticos con la psiquiatría, en su capacidad para señalar las anomalías de su paradigma y en la denuncia de los abusos y la mala praxis que con demasiada frecuencia han padecido los pacientes psiquiátricos.

5.3.- La era de la clorpromazina.

En historia el término era se emplea para designar un período histórico caracterizado por un personaje o hecho relevante. En este caso el hito sería el descubrimiento de la actividad antipsicótica de la clorpromazina. Actualmente, esta era continúa, aún con sus limitaciones y detractores. Como hemos señalado, en la psiquiatría hay un cierto gusto por construir su relato histórico acudiendo a este esquema, una suerte de fascinación por la épica terapéutica. Describiremos sucintamente los antecedentes químicos, farmacéuticos y clínicos que abrieron camino a la síntesis de la clorpromazina. A continuación, viene la aplicación clínica de Laborit de la clorpromazina en la anestesia y después la constatación de su efecto antipsicótico por Delay y Deniker.

Son varios los artículos y libros monográficos dedicados a este crucial descubrimiento. La importancia que supuso la clorpromazina hizo que fueran diversos y extensos los trabajos para historiar este hecho, así que no parece que podamos pretender aportar novedades, por lo que nos ceñimos a compilar lo acontecido y publicado. Vamos a extractar aquello que nos parece más relevante para el asunto de nuestro interés, en particular hacia la elaboración de las definiciones de los conceptos a propósito de los antipsicóticos y sus clasificaciones, sin ser ni escuetamente sintéticos ni excesivamente prolijos, pero considerando necesaria esta suerte de crónica para entender el siguiente desarrollo de los conceptos clínicos aplicados a los antipsicóticos. Véanse las monografías de (Caldwell, 1970), más elogiosa hacia Laborit, (Swazey, 1974), que presta más atención a Delay y Deniker, la de (Thuillier, 1981) testigo de primera mano dentro del equipo de Delay y Deniker, un diccionario de los neurolépticos de los discípulos de Deniker (Colonna *et al.*, 1989) y la monografía de (Olie *et al.*, 1992), del propio Hôpital de Sainte Anne, para celebrar el cuadragésimo aniversario de la clorpromazina. De entre los españoles, hay que destacar el trabajo de la unidad de neuropsicofarmacología de la Universidad de Alcalá de Henares (López-Muñoz *et al.*, 2002). Aparte son numerosos los artículos monográficos de revisión sobre la historia de los antipsicóticos (Ban, 2007; Frankenburg, 1994; Ginestest, 2004; Lehmann y Ban, 1997; Mazana *et al.*,

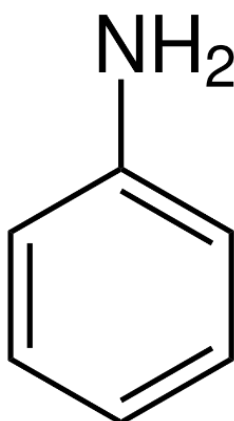
2002; Medrano, 2012; Ohlow y Moosmann, 2011; Shen, 1999; Stip, 2002) entre otros y los libros sobre la historia de la psicofarmacología ya citados.

5.3.1. Desde los tintes, a través de los antipalúdicos, hasta los antihistamínicos.

La historia de la síntesis de la clorpromazina se remonta al desarrollo de la química orgánica de finales del s. XIX. Buscando la síntesis de la quinina (para tratar la malaria), Hoffman (en el Royal College of Chemistry de Londres) le encargó a su estudiante Perkin que trabajara con la anilina, que, de total y absoluta serendipia, dio con la mauveína o púrpura de anilina³² (1856) el primer tinte sintético (Cova *et al.*, 2017). Esto estimuló la investigación en compuestos cíclicos del carbono.

Imagen 2

Anilina



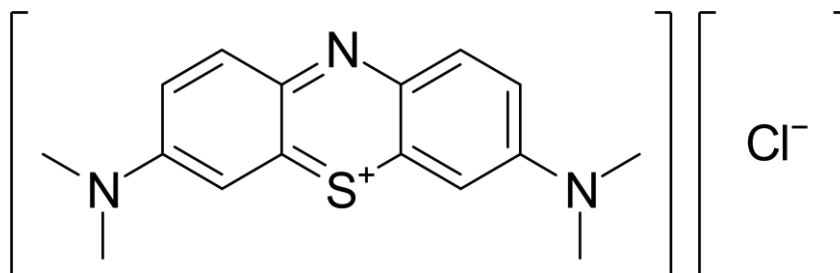
Estimulados por la búsqueda de más colorantes artificiales, y siguiendo otra línea de trabajo, Graebe y Lieberman (1869) sintetizaron la alizarina (rojo Turquía, el de las casacas de los ejércitos ingleses) a partir del antraceno, siendo el primer colorante natural que se consiguió producir en el laboratorio. Manufacturado y comercializado por la BASF, esta empresa siguió la línea de investigación de manera que Caro, a partir de la química de la anilina, sintetizó

³² Color malva sería la expresión más popular en España.

en 1876 el azul de metileno, en el que se encuentra el núcleo fenotiazínico (BASF, 2015).

Imagen 3

Azul de metileno



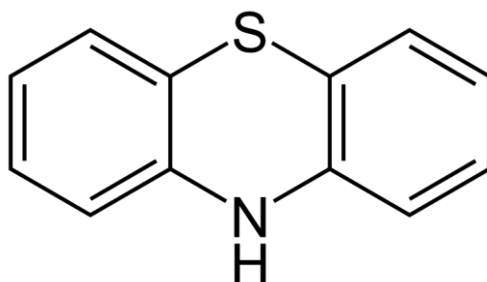
Este fue empleado por Ehrlich en las tinciones microbiológicas y de sus observaciones microscópicas *in vivo* coligió que estas tinturas podrían atacar a patógenos tales como el *Plasmodium falciparum* de la malaria, lo que ensayó con cierta eficacia (1891), pero con una toxicidad que le hizo buscar otros tintes (Zipfel y Skerka, 2022). Al azul de metileno le cabe el honor de haber sido la primera fenotiazina empleada en psiquiatría buscando un efecto antipsicótico por Bodoni (1899) y posteriormente por Allexsaht (1938), siendo ensayado recientemente para el tratamiento del trastorno bipolar, revelando eficacia (Alda *et al.*, 2017) y estando en estudio por su potencial capacidad neuro protectora. Se sintetizaron otros tintes y así Erlich empleó con éxito el rojo tripán frente al *Trypanosoma* (1903) y la arsfenamina (difundido bajo la marca Salvarsán) frente al *Treponema pallidum* (1909), siendo el primer fármaco con efecto antisifilítico y con el que se abrió paso la idea de bala mágica³³ en farmacología, como aquel medicamento capaz de acertar de forma precisa en su efecto terapéutico sin provocar otros efectos secundarios.

³³ *Zauberkegel*, en alemán. La idea es de aplicación original en la microbiología a los anticuerpos por parte de Ehrlich (1900), pasando a la farmacoterapia antibiótica, extendiéndose a más ámbitos de la medicina. En psiquiatría no se puede decir que esto se haya logrado. Es posible que la idea esté inspirada de la ópera *El cazador furtivo* de Weber (1821), presente en el acervo cultural del ámbito germánico de la época.

En 1883, Bernthsen, discípulo de Caro, sintetizó, y al poco caracterizó, la fenotiazina (Ohlow y Moosmann, 2011), lo que facilitó la síntesis de derivados. La fenotiazina fue usada como insecticida y antihelmíntico³⁴.

Imagen 4

Fenotiazina



Hay que tomar un excursio cronológico y farmacológico que acabará confluyendo en las fenotiazinas como antipsicóticos.

Nos dirigimos a la histamina. Los británicos Dale y Laidlaw (1910) describieron el papel fisiológico hipotensor de la histamina durante sus estudios de los alcaloides ergóticos (Tiligada y Ennis, 2020). Dale recibiría el Nobel de medicina en 1936, además de por esto por su descubrimiento de la acetilcolina y sus estudios en neurotransmisión.

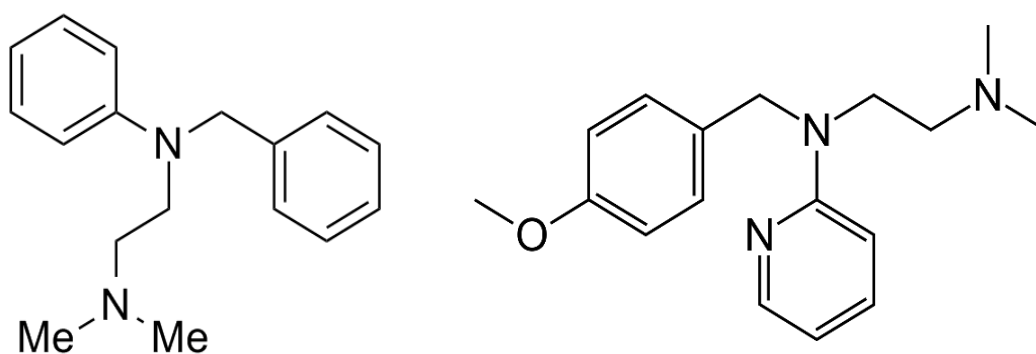
Desde otra línea de investigación, en Francia, Fourneau estaba trabajando en desarrollar bloqueadores adrenérgicos y junto con su discípulo Bovet, se percataron de similitudes entre la adrenalina y la histamina. Fourneau había sintetizado el piperoxan (1930) como adrenolítico y bajo su dirección Bovet demostró que también tenía actividad antihistamínica (1933), siendo el caso de la primera molécula de este tipo. Si de neurotransmisores como noradrenalina o

³⁴ Como curiosidad, se vuelve a la microbiología, de manera que se ha especulado con que la clorpromazina (derivado de la fenotiazina) pueda tener algún papel en el tratamiento del SARS-CoV-2 por su capacidad para inhibir su endocitosis, aunque no se ha alcanzado aplicación clínica (Stip *et al.*, 2020).

acetilcolina habían identificado agonistas y antagonistas de extractos de plantas, no se había logrado esto mismo respecto de la histamina. Esto hizo que Bovet orientara su trabajo investigador hacia la síntesis de antihistamínicos, una investigación planificada y dirigida y no entregada al albur de los hallazgos de la observación de la naturaleza vegetal. Así que Bovet y Staub (1937) demostraron que los derivados del éter fenólico (en especial la timo-etil-dietilamina) inhibían las dosis letales de histamina en animales de experimentación, pero no pudo hacer uso en clínica por su toxicidad y baja actividad. Siguiendo la colaboración con Fourneau, tanto en el Institut Pasteur como en la Société Rhône-Poulenc, y en la línea de trabajo que había seguido para los adrenolíticos, se sintetizaron lo que se ha dado en llamar antihistamínicos de primera generación con aplicación clínica. Dentro de este grupo Halpern y Ducrot (1942) sintetizaron la fenbenzamina y después el grupo de Bovet (1944) la pirlamina/mepiramina. Por su trabajo en el ámbito de la histamina Bovet recibió el Nobel de medicina en 1957 (Church y Maurer, 2014).

Imagen 5

Fenbenzamina y Pirlamina/mepiramina



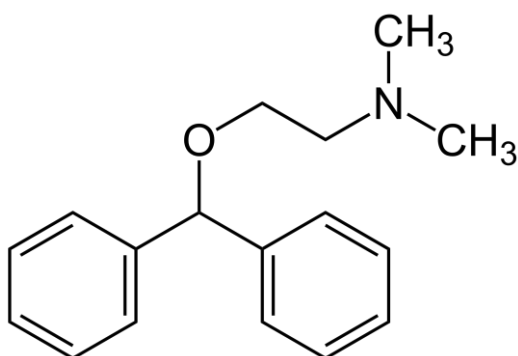
Partiendo de una supuesta relación entre asma y psicosis maniaco-depresiva (Daumezon y Cassan, 1943) ensayaron la fenbenzamina en el intento de romper la ciclicidad de la evolución y disminuir la necesidad de terapia electroconvulsiva. Si bien se observaron datos favorables en casos de manía más que en los de esquizofrenia, globalmente no encontraron resultados

para sostener un uso sistemático de este antihistamínico. Por esta época se había conseguido sentar las bases de la síntesis y aplicación de fármacos antihistamínicos.

Siguiendo otra línea de investigación, en EE. UU., Rieveschl buscaba sustancias análogas a la escopolamina (alcaloide anticolinérgico) como antiespasmódicos, por lo que junto con Huber (1943) sintetizó la difenhidramina y acabaron demostrando su actividad antihistamínica con baja toxicidad (Church y Maurer, 2014).

Imagen 6

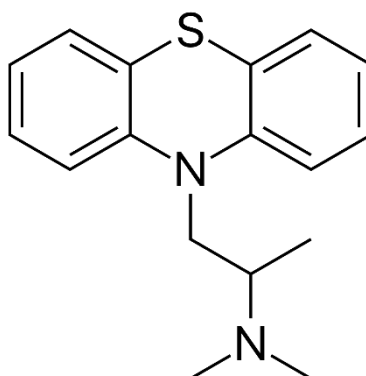
Difenhidramina



Intentando desarrollar fármacos antihistamínicos que siguieran la línea de la difenhidramina, la Société Rhône-Poulenc se puso a buscar moléculas que hubieran mostrado actividad antihistamínica. Una de las que estudiaron fue la prometazina, una fenotiazina que había sido sintetizada en EE. UU. por Gilman y Stanley (1944) como antipalúdico en respuesta a los problemas que habían tenido durante la II Guerra Mundial por no tener acceso a las zonas productoras de quinina. En París y siguiendo la línea de investigación de Fourneau y Bovet, Halpern y Ducrot (1946) demostraron la actividad antihistamínica de la prometazina (Cookson, 2019).

Imagen 7

Prometazina



Guiraud y su asistente David ensayaron la prometazina en pacientes agitados en el Hôpital psychiatrique de Villejuif (sur de París) en 1949. Observaron efectos sedativos y les llamó la atención por ... *un malestar cenestopático y la sensación de un obstáculo interno así que los movimientos parecen tender a espaciarse*.³⁵ Bien podría tratarse de un primer antecedente de lo que luego se llamará efecto neuroléptico, pero que Guiraud atribuyó a la psicosis maniaco-depresiva, actuando el fármaco como una especie de revelador de esta situación clínica [citado en (Clervoy y Corcos, 2005)]. Guiraud por este tiempo también asistía en el Hôpital de Sainte Anne y aunque la prometazina se desestimó por sedación, se puede considerar que preparó el terreno para el subsiguiente uso de una fenotiazina antihistamínica, como se verá más adelante con la clorpromazina³⁶.

A partir de los trabajos de (Halpern, 1949), la Société Rhône-Poulenc le encargó a Charpentier la síntesis de análogos antihistamínicos siguiendo la estructura fenotiazínica de la prometazina, acabando por sintetizar la clorpromazina (1950). Este resulta el camino por el que las fenotiazinas se introducen en la farmacología como antihistamínicos, por donde acabarían

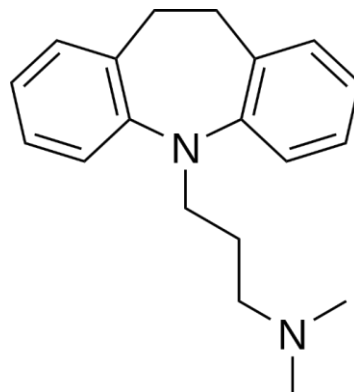
³⁵ ... *d'une gêne coenestopathique et d'une sensation d'obstacle intérieur que les mouvements semblent tendre à écarter*.

³⁶ Se reconocería la labor de Guiraud en el primer artículo del grupo de Delay sobre la clorpromazina (Delay *et al.*, 1952).

llegando desde los tintes al tratamiento de la malaria, de ahí a la histamina y hasta los antipsicóticos (Frankenburg y Baldessarini, 2008). La exploración de los efectos psicotrópicos de los antihistamínicos se reveló decisiva no sólo como antipsicóticos, sino también en el ámbito de los antidepresivos. Tras mostrar eficacia en las psicosis, se buscaron fármacos con actividad antihistamínica, tal como los tricíclicos que fueron ensayados en la esquizofrenia sin resultados positivos, pero, en 1957, la perspicacia clínica de Roland Kuhn, (Steinberg y Himmerich, 2012) le llevó a insistir en explorar sus efectos en la depresión dando con la imipramina e inaugurando una línea de tratamiento, los antidepresivos tricíclicos, que llega hasta la actualidad.

Imagen 8

Imipramina



El colofón de los antihistamínicos en psicofarmacología será una historia diferente y posterior. De la difenhidramina se acabarían desarrollando derivados por su capacidad para inhibir la recaptación de la serotonina que acabaron en la síntesis de la fluoxetina por el equipo de Wong en 1974 (Wong *et al.*, 2005).

5.3.2. Henri Laborit.

El camino decisivo hacia los antipsicóticos se encarrilaría con la obra de Laborit, personaje singular, un cirujano capaz de afrontar la investigación neurofarmacológica, que dio testimonio de su obra en una autobiografía (Rouleau y Laborit, 1982).

Como cirujano militar estaba preocupado por los malos resultados de las intervenciones, no ya por la técnica quirúrgica aplicada sino por las complicaciones hemodinámicas de lo que se dio en llamar choque quirúrgico³⁷, en unos tiempos en que las técnicas anestésicas de estabilización y sostén vital del paciente quirúrgico no estaban todavía desarrolladas. Se preocupó en formarse en fisiología siguiendo la idea de medio interior de Bernard (1857) y homeostasis de Cannon (1932). Más adelante seguiría las aportaciones de su contemporáneo Selye sobre la reacción de estrés (1950). La principal influencia en este asunto la recibió del pensamiento de Leriche³⁸, también cirujano militar, que iba más allá de la concepción anatomopatológica de la cirugía para entrar en la fisiopatología, de tal manera que consideraba que el sistema simpático subyacía al choque quirúrgico, propugnando técnicas de simpatectomía para el control funcional. Para Laborit el choque quirúrgico se debía a una agresión que alteraba los sistemas de equilibrio del cuerpo en su intento por defenderse y de su manipulación farmacológica se podía esperar controlar esta respuesta. Laborit era un cirujano con alma de internista, un clínico versátil, una *rara avis*, a fin de cuentas.

Laborit empezó colaborando con Morand (1946) en el estudio de la baja actividad conlinesterásica en sangre en el mareo cinetósico de los barcos y el choque quirúrgico. Ya en 1947, siguiendo el modelo experimental del fenómeno de la irritación neurovegetativa de Reilly (1934)³⁹ estudió la actividad

³⁷ *L'état de choq chirurgique.*

³⁸ Leriche escribió el prólogo del libro de Laborit *Réaction organique à l'agression et choc* (Laborit, 1952), en una especie de acto de reconocimiento y admiración recíproca.

³⁹ Provocación de daño en diversos órganos internos de cobayas mediante la estimulación excesiva del sistema vegetativo.

colinesterásica y empleó el curare mediante un bloqueo ganglionar a la manera de simpatectomía farmacológica en un intento de controlar las reacciones vasomotoras del sistema vegetativo. La intención era actuar como simpaticolítico, generar una lisis temporal del sistema vegetativo, y de ahí el apelativo que se acabará dando al que luego llamaron cóctel lítico⁴⁰ al combinar fármacos que actuaban pretendiendo suspender la postulada excesiva actividad vegetativa.

Conocidos los efectos vasodilatadores de la histamina, se decidió a probar los antihistamínicos siguiendo una línea de pensamiento a la que se había aplicado con los adrenérgicos, para lo que utilizó la mepiramina y la prometazina. Esta última en combinación con el opioide dolantina, fue lo que llamó cóctel lítico en su primera versión, origen de lo que más adelante se llamó neuroleptoanalgesia por (De Castro y Mundelee, 1959). La eficacia que consiguió en el tratamiento de la eclampsia con su cóctel lítico le animó a seguir en esta línea. Laborit refirió que, en estos iniciales trabajos, en el Hôpital Maritime de Sidi-Abdallah (1949), en Bizerta (Túnez), le llamó la atención el particular efecto del cóctel lítico en la preanestesia sobre la ansiedad de los pacientes; advirtió una “*quiétude euphorique*” (Laborit, 1949), juzgando que los pacientes sufrían menos y precisaban menos morfina, lo que achacaba a la administración de la prometazina. Llegó a discutir con sus colegas psiquiatras la posibilidad de usar la prometazina en pacientes psiquiátricos, sin que le hicieran mucho caso en esta ocasión.

Laborit se trasladó a París, al Hôpital Militaire de Val-de-Grâce en París, donde trabajó con el anestesista Huguenard, que estaba investigando el uso del curare; si Laborit llevaba en la cabeza la idea de la combinación de fármacos (el cóctel lítico) para potenciar sus efectos sobre el sistema vegetativo, en Huguenard encontró a su *barman* farmacológico. Continuaron con el uso del cóctel primigenio que se modificó usando dietazina (una fenotiazina de marcado efecto antihistamínico y anticolinérgico, que se empleó en el control del temblor

⁴⁰ *Cocktail lytique*.

en la enfermedad de Parkinson). Administrando la dietiazina junto con un opioide (petidina)⁴¹ seguía advirtiéndose el particular efecto de tranquilización manteniendo el nivel de conciencia del paciente en intervenciones sin anestesia general (1950). Huguenard, que asistió a la anestesia de una de estas intervenciones usó la palabra clave, “*indifférence*” al dolor aun estando despierta en el caso de la paciente conocida como *Madame X*, intervenida de una rinoplastia (Thuillier, 1981).

Laborit y Huguenard advirtieron la disminución de la temperatura corporal central con la administración del cóctel lítico y propusieron que este efecto disminuía las demandas metabólicas y ayudaba a estabilizar al paciente, en la idea de que disminuir la temperatura corporal, con fármacos y con hielo, prevenía el choque quirúrgico. También se percató de que al combinar prometazina con opiáceos (petidina) necesitaban menos dosis del opiáceo para lograr un mismo efecto. Tanto la disminución de la temperatura corporal como la potenciación de los opiáceos por un fármaco antihistamínico dirigió el pensamiento de Laborit desde un efecto periférico en los ganglios del sistema vegetativo a un efecto a nivel cerebral central (subcortical). Así para describir el efecto de su cóctel lítico pasó de usar el término gangliopléjico (que bloquea los ganglios vegetativos) por el de neuropléjico (más genérico y abriendo el campo de efecto a nivel del sistema nervioso central). El planteamiento era que la neuroplejía, a través del bloqueo del sistema vegetativo y una disminución de la termorregulación, prevenía la agresión del hielo y la hipotermia artificial que éste creaba disminuía las demandas metabólicas, con lo que el organismo sería más capaz de soportar el estado de choque debido a la agresión de la cirugía.

También hizo reflexiones a propósito de la analogía entre el efecto antichoque y el ansiolítico de los antihistamínicos como una manera de modular la respuesta a la agresión, una sería física y otra psicosocial, planteando una

⁴¹ Como los nombres comerciales eran Diparcol (dietiazina) y Dolosal (petidina) se le llamó coloquialmente “*cocktail Dip-Dol.*”

especie descondicionamiento psicofarmacológico, orientando también hacia un efecto en el sistema nervioso central. Todo esto llevó a (Laborit, 1950) a ser observador sobre las reacciones psicológicas de sus pacientes y como clínico pragmático a preguntarse si podría extraerse alguna aplicación psiquiátrica, lo que ya no le cogía tan a la mano como la cirugía: *Así, la ansiedad y el nerviosismo preoperatorios se reducen y, sin morfina, los pacientes quedan tras la intervención en una calma beneficiosa...*⁴²

Enterado de la publicación de estos resultados de la prometazina en la estabilización anestésica de pacientes quirúrgicos, Koetschet (1950), director de investigación de Spécia, un laboratorio del grupo Société Rhône-Poluenc, se interesó por el desarrollo de antihistamínicos para su empleo en la prevención del choque quirúrgico y explorar si podría tener aplicaciones en el sistema nervioso central, tal como ya se había intentado en la enfermedad de Parkinson, por lo que dirigió la investigación hacia buscar moléculas derivadas de la fenotiazina de actividad antihistamínica. La directora de la investigación preclínica en animales de Spécia, Courvoisier, realizó una selección de las fenotiazinas que habían sido originalmente sintetizadas por Charpentier con la intención de encontrar antiparasitarios. De estas eligió a la promazina, a partir de la que se realizaron diversas modificaciones por Charpentier, de manera que sintetizó un derivado clorado, una fenotiazina alifática, la (RP-4560), en diciembre de 1950, que les llamó la atención por su potente actividad y consideraron oportuno darle un nombre genérico, la clorpromazina (Boyd-Kimball *et al.*, 2019).

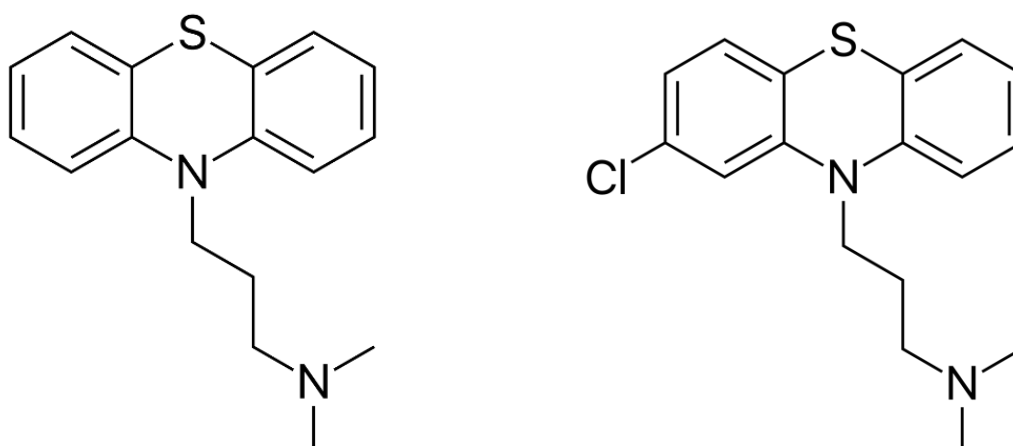
En el laboratorio farmacológico, a lo largo de 1951, Courvoisier demostró la capacidad de la clorpromazina en cuanto a mantener la estabilidad del sistema vegetativo en modelos animales, con disminución de la temperatura corporal y

⁴² *Ainsi sont diminués l'inquiétude et l'énervement pré-opératoires et, sans morphine, les malades restent après l'intervention dans un calme bienfaisant...*

provocación de catalepsia⁴³, considerándose un fármaco de efecto preferentemente central que actuaba como potenciador de la anestesia, con baja toxicidad. Koetschet y el grupo de Rhône-Poulenc prestaron atención a la particular capacidad de la clorpromazina para inducir estados de catalepsia en las ratas, planteando que esto sería debido a un efecto central del fármaco; sin embargo, estos resultados los publicaron más tarde (Courvoisier *et al.*, 1953). Estudios complementarios preclínicos se realizaron con la clorpromazina por Cook en EE. UU. en el laboratorio Smith, Kline & French; todo esto no sería publicado hasta 1953, habiéndose ya iniciado el uso clínico de la clorpromazina (Cook, 1999).

Imagen 9

Promazina y clorpromazina



Desde Spécia le hicieron llegar a Laborit muestras de la clorpromazina. En la referencia de Spécia a Laborit se alude al particular efecto a nivel central que era lo que éste andaba explorando, en sus observaciones a propósito del descondicionamiento farmacológico. Pretendía algún fármaco más potente en esta acción que los antihistamínicos que había ensayado. Laborit empleó la clorpromazina en su cóctel (1951) de manera que en la preanestesia pudo

⁴³ Tomado de la neuropsiquiatría, supone una contracción generalizada de la musculatura que mantiene la postura en la que se le deja siendo incapaz de modificarla sin que haya una abolición del nivel de conciencia.

apreciar un estado de *désintéressement*, de indiferencia afectiva que contrastaba con la habitual angustia que observaba en los pacientes que enfrentaban una intervención quirúrgica. Señaló que esto era así sin provocar sedación u otra alteración psíquica por lo que el efecto observado le pareció un resultado genuino y directo de la clorpromazina, que no se podía atribuir a una disminución del nivel de conciencia. También se comportaba con buen estabilizador vegetativo y reducía la temperatura corporal, lo que hizo a Laborit pensar que podía limitar las demandas metabólicas y así poder enfrentar situaciones de baja oxigenación, proponiendo con Huguenard su uso, con hipotermia inducida por agua helada, con el concepto de hibernación artificial. De estos planteamientos, Laborit concluyó que la clorpromazina tenía efectos centrales sobre el diencefalo, además de los que pudiera presentar sobre el sistema vegetativo periférico (Laborit *et al.*, 1952). Se adhería a la escuela de Pavlov, considerando que los efectos centrales de la clorpromazina habían actuado como una suerte de descondicionamiento farmacológico, que el fármaco era capaz de intervenir entre el córtex y el diencefalo, comparándolo con una lobotomía farmacodinámica y en base a esto sugería un posible uso en psiquiatría.

La aportación de Laborit al descubrimiento de los antipsicóticos se podría sintetizar en que realizando una investigación farmacológica aplicada a la hemodinámica se percató de los particulares efectos psíquicos de la prometazina, y sobre todo la clorpromazina (ambas fenotiazinas), consistente en una disminución de la respuesta al estrés, lo que le hizo proponer su uso en psiquiatría y postular un efecto diencefálico en una suerte de analogía con el descondicionamiento cognitivo.

5.3.3.- Jean Delay y Pierre Deniker.

En 1951, Spécia proporcionó la clorpromazina a diversos grupos de investigadores. En abril, Jean Schneider, psiquiatra del Hôpital Broussais de París, la empleó en un paciente maníaco junto a barbitúricos considerando que potenciaba el efecto de estos (Swazey, 1974). De su informe, Courvoisier anotó la posibilidad de recomendar su uso psiquiátrico.

Se empezó a comentar en los medios hospitalarios parisienses a propósito de las aplicaciones de la clorpromazina. El asunto llegó a los oídos de Chertok, un psiquiatra que en octubre de 1951 se lo administró a una médico residente de psiquiatría (Cornelia Quarti, una voluntaria sana) en el Hôpital psychiatrique de Villejuif, con la asistencia del propio Laborit. La voluntaria se desmayó, aunque al cuarto de hora estaba repuesta y se sintió optimista y relajada; la afectación de la conciencia echó para atrás a los precoces ensayadores de la clorpromazina (Caire, 2017). De este episodio, del que se dice testigo, el anestesista Lassner estableció un paralelismo neuroquirúrgico aludiendo al efecto de la clorpromazina como una especie de lobotomía química (Lassner, 2003)⁴⁴.

En diciembre de 1951, en el Hôpital Paul-Brousse de Villejuif, Sigwald y Bouttier ensayaron la clorpromazina en un conjunto dispar de pacientes describiendo efectos beneficiosos, aunque no publicaron sus resultados hasta más tarde (Sigwald y Bouttier, 1953). En esta serie de pacientes estaría el primer caso de monoterapia con clorpromazina, una paciente psicótica que se conoce como el caso *Madame Gob*. De esta experiencia Sigwald afirmó que la clorpromazina era *l'insuline des nerfs*, en la esperanza de haber dado con una bala mágica.

⁴⁴ En numerosos trabajos se recoge esta atribución de lobotomía química al efecto del *cocktail Dip-DoI* por el mismo autor, pero el testimonio de sus memorias es el que es. En el primer trabajo del grupo de Delay y Deniker con la clorpromazina (Delay *et al.*, 1952) rechazaron esta analogía.

Laborit porfió en su idea de las aplicaciones psiquiátricas de la clorpromazina, planteando analogías con el uso de barbitúricos en las curas de sueño, y convenció⁴⁵ a Hamon, jefe de psiquiatría de su hospital (Hamon *et al.*, 1952), el Hôpital Militaire de Val-de-Grâce. Se aplicó a un paciente varón joven, el caso *Jacques Lh.* (enero de 1952), que padecía una manía agitada, haciéndose en combinación con barbitúricos, opioides y terapia electroconvulsiva, consiguiendo la resolución del caso. Realizaron observaciones en la línea de Laborit: “... *un desinterés del paciente frente a su entorno y su propio dolor.*”⁴⁶

Se dieron cuenta que habían encontrado una suerte de filón terapéutico, ya que comunicaron el caso en apenas una semana (Hamon *et al.*, 1952). Si bien esto resulta el inicio, documentado, del uso clínico de un grupo terapéutico que sigue vigente, este caso inicial tiene la limitación de que la clorpromazina no fue empleada en monoterapia. Tras este inicio, el grupo del Hôpital Militaire dejó de mostrarse activo, pasando la iniciativa a los que vienen a continuación.

El siguiente hito será en marzo de 1952 en el Hôpital de Sainte Anne de París, gracias a la definitiva y decisiva labor de Delay (profesor de psiquiatría en la Sorbona y director del servicio de psiquiatría) y Deniker (jefe de la sección de varones). Delay aportaba una mentalidad biologicista⁴⁷ a la psiquiatría de modo que en el Hôpital de Sainte-Anne se estableció un laboratorio de psicofarmacología experimental a cargo de Thuillier, en el que se llegó a realizar ensayos con alucinógenos⁴⁸ a partir de 1950. La idea de la búsqueda de algún psicofármaco eficaz estaba ya en las mentes de los que dieron con uno de ellos.

⁴⁵ Laborit dice en sus memorias que tras seis meses de insistir en la hora del café (Rouleau y Laborit, 1982).

⁴⁶ ... *un manque d'intérêt du patient face à son environnement et à sa propre douleur.* (Hamon *et al.*, 1952).

⁴⁷ Por esta época el debate entre psicoanálisis y una concepción neuropsiquiátrica de la psicopatología estaba en todo lo alto. El ambiente en el Hôpital de Sainte Anne no era monolítico ya que, al mismo tiempo, aquí realizó gran parte de su labor el psicoanalista Lacan. El propio Delay se psicoanalizó y tenía una amplia formación psicológica y humanista (F. Delay y Masson, 2016).

⁴⁸ Según su biógrafo, y recogiendo el testimonio de Deniker, el mismo Delay probó la psilocibina para explorar los efectos (Moussaoui, 2002).

Fue Deniker el que puso en marcha la investigación clínica, a pie de cama, de la clorpromazina, mientras que Delay supervisó y elaboró el marco teórico y conceptual para el uso de este fármaco y los que le sucederían.

Suena a chascarrillo, pero las experiencias con la clorpromazina de Laborit y Huguenard llegaron a oídos de Deniker gracias a un cirujano, cuñado suyo⁴⁹; éste había acudido a las sesiones clínicas en las que Laborit exponía su trabajo y le llamó la atención que se citara a la clorpromazina como un fármaco de efecto en el sistema nervioso central y se sugiriera su uso en psiquiatría. Deniker se dirigió al Dr. Beal, jefe de ensayos clínicos del laboratorio Spécia, para proveerse de la clorpromazina y ensayarla en sus pacientes del pabellón Joffroy del Hôpital de Sainte Anne. La administraron en monoterapia y a dosis más elevadas de lo que hizo Hamon, siguiendo un procedimiento de hibernación artificial a la manera de Laborit y Huguenard en el que enfriaban el cuerpo con bolsas de hielo. Thuillier señaló que muy rápidamente las enfermeras se habían dado cuenta de que el hielo no servía para nada⁵⁰, que el efecto beneficioso se derivaba de la administración de la clorpromazina. La observación de esto llevó a Deniker a plantear el uso en monoterapia de la clorpromazina dejando al lado la idea original de Laborit de cóctel farmacológico y el procedimiento de hipotermia. Los pacientes estaban tranquilos y no sólo eso, además se apreciaba que desaparecían síntomas psicóticos productivos, del tipo delirios y alucinaciones, y mejoraban en su vida instintiva (sueño, alimentación) y en su capacidad de razonar y tomar contacto con su entorno. En el Hôpital de Sainte Anne corría la ocurrencia de que el efecto de la clorpromazina se medía en decibelios, ya que los pacientes habían dejado de gritar (Thuillier, 1981)⁵¹.

⁴⁹ Deniker lo confirmó en posteriores entrevistas y Thuillier recoge la historia en sus memorias médicas (1981). ¿Será esto también una modalidad de la serendipia? ¿La familia política como una estación del peregrinar?

⁵⁰ En una ocasión se quedaron sin hielo y se le administró la clorpromazina a los pacientes que siguieron mejorando sin necesidad de hipotermia.

⁵¹ No faltó quien criticara esto y con ironía afirmaba que esta disminución de los gritos no era otra cosa que el silencio de los cementerios (Healy, 2000b).

El gran logro de Delay y Deniker fue que desde el principio delimitaron un genuino efecto antipsicótico de la clorpromazina, no una mera sedación o cura de sueño, en monoterapia, no como potenciador de otros fármacos, y a dosis más elevadas que las empleadas hasta entonces dentro de la idea de potenciación de los barbitúricos u otros sedantes (Delay *et al.*, 1952). Véase una descripción de los efectos de la clorpromazina: *La aparente indiferencia o retraso en la respuesta a estímulos externos, la disminución de la iniciativa y la preocupación sin alteración de la función de vigilia o funciones intelectuales constituyen el síndrome psíquico del medicamento.*⁵² A esto lo llamarían síndrome de indiferencia psicomotora⁵³ y sería el fundamento de la idea de neuroléptico.

Les llama especialmente la atención el efecto de la clorpromazina en algunos agitados y en pacientes desorganizados, en los que no solo logra tranquilizarlos, sino también restaurar funciones cognitivas característicamente afectadas en la esquizofrenia. También es eficaz en la manía. En pacientes con esquizofrenia defectual no advirtieron un efecto relevante y en deprimidos si acaso un alivio sintomático de la angustia. Rechazaron que los efectos fueran equiparables a una especie de lobotomía química. Además, plantearon la hipótesis de que la eficacia de la clorpromazina se debiera a su actuación sobre el diencefalo, de una forma no vista hasta ahora en los antihistamínicos o antiparkinsonianos del mismo grupo químico. Este punto de vista antepone la clínica (lo empírico) y la especulación fisiológica antes que la especulación a partir de la estructura química.

El 26 de mayo de 1952, Deniker, en nombre del equipo, expuso en el centenario de la Société médico-psychologique de París los resultados favorables de la administración de clorpromazina en veinte pacientes de manía, esquizofrenia, excitación atípica y cuadros confusionales. Llegarían a treinta y

⁵² *L'indifférence apparente ou le retard de la réponse aux stimulations extérieures, la diminution de l'initiative et des préoccupations sans altération de la fonction vigile ni des fonctions intellectuelles constituent le syndrome psychique du médicament.*

⁵³ *Syndrome d'indifférence psychomotrice.*

ocho pacientes en su comunicación del *50^e Congrès des aliénistes et neurologues de langue française*, del 27 de julio en Luxemburgo. El rango de dosis iba de 75 mg a 150 mg/día, por vía intravenosa en caso de agitación. Señalaron las observaciones clínicas que los llevaron a plantearse inicialmente que la clorpromazina provocaba un determinado síndrome psíquico; véase la aparente indiferencia con neutralidad emocional, la reducción de la iniciativa, con el mantenimiento de una conciencia intacta. Al poco, añadirían las observaciones de alteraciones motoras, propias y de otros autores, para establecer la noción de neuroléptico.

En este mismo año la clorpromazina fue empleada en Montauban, cerca de Toulouse, por Follin, y en Fleury-les-Aubrais, junto a Orleans, por Deschamps, aunque sin continuidad en la línea de investigación. Además, rápidamente se empezaron a comunicar experiencias sobre su uso en series de pacientes hospitalizados en Europa. Rigotti (1952) en Italia, Arnold *et al* (1952) en Austria, Staehelin y Kielholz (1953) en Suiza, Anton-Stephens (1954), Elkes y Elkes (1954) y Garmany *et al* (1954) en Reino Unido, Meyer, Bente e Itil (1954) en Alemania, Kardos y Pertorini (1954) en Hungría y Tarasov (1955) en la URSS. El laboratorio Rhône-Poulenc envió a Delay y Deniker a Canadá y EE. UU. para difundir la clorpromazina. El autor más influyente, no sólo en Canadá sino también en EE. UU., fue Lehman de Montreal, en 1954 (Lehmann, 1955; Lehmann y Ban, 1997), aunque también en Canadá, en el mismo año, se publicaron dos series de pacientes tratados con clorpromazina por parte de Saucier y Fischmeister y Azima y Ogle (Stip, 2015). En los EE. UU. lo introduciría Winkelman (1954) y en Perú se publicó una serie por Sal y Rosas *et al* (1954). Véanse las revisiones sobre el asunto (Ban, 2007; Healy, 2004; López-Muñoz *et al.*, 2002; Shorter, 1997).

En España (1952) se disputan la introducción de la clorpromazina Sarró (en el Instituto Pere Mata de Reus), y luego en Barcelona, citado por (González Monclús, 1992), y López Ibor y Coullaut Mendigutía (en el Hospital Provincial de Madrid), citado por (Mazana *et al.*, 2002). Aunque el primer trabajo publicado es

de Bustamante (1954) a propósito de las aplicaciones de la clorpromazina en hibernoterapia en neurología y psiquiatría que hizo en los hospitales psiquiátricos de Vizcaya (Bermeo y Zaldívar) (Markez, 2005).

La clorpromazina pasó a comercializarse en noviembre de 1952, con la marca comercial *Largactil* (a propuesta de Laborit), que pretendía sugerir la diversidad y extensión de sus efectos terapéuticos⁵⁴. El fármaco echó a correr por el orbe. Bayer lo comercializa desde 1953 en Alemania Occidental bajo el nombre *Megaphen*. la FDA estadounidense aprobó su comercialización (a cargo de Smith, Kline & French) en 1954 como *Thorazine* y para el año siguiente se comercializó en Argentina (*Ampliactil*, traducción literal del original), Brasil (*Amplictil*) y Suecia (*Hibernal*).

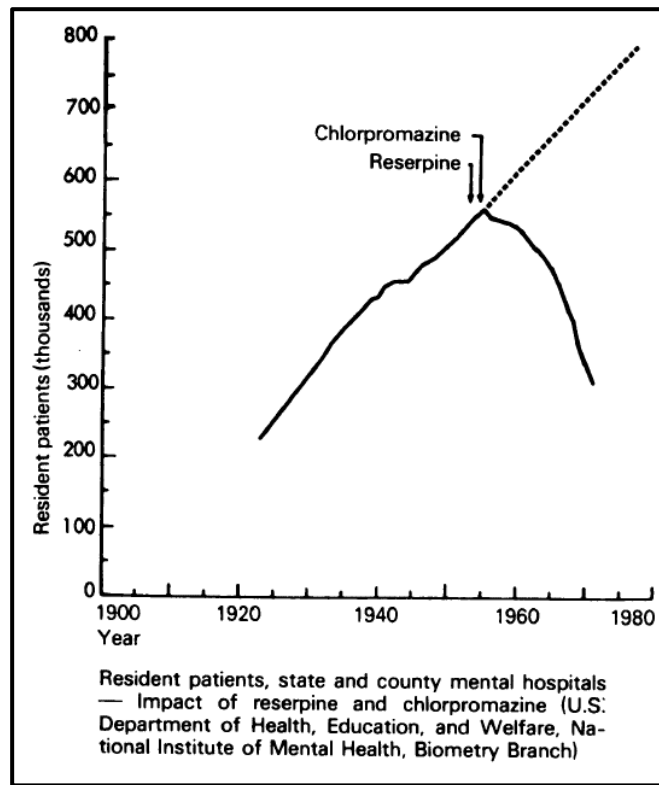
En un principio Europa aceptó la clorpromazina rápidamente (aunque no de forma unánime), mientras que en EE. UU., la fuerte influencia del pensamiento psicoanalítico que planteaba que el usar fármacos era eludir la resolución de los conflictos, hizo más difícil su uso. Desde la psiquiatría de inspiración psicodinámica había una desconsideración hacia el efecto de un fármaco en una psicosis, refiriéndose, con preocupación, a la clorpromazina como una especie de aspirina psiquiátrica (Ey y Faure, 1956), que no alcanzaba la esencia de la patología, ejerciendo meramente una acción sintomática. Por su parte, los psiquiatras de inspiración biológica, que se tenían por más pragmáticos, consideraban estas reflexiones inútiles e improductivas, mientras que se posponía el poder aliviar la sintomatología de los pacientes.

El laboratorio Smith, Kline & French, como viera problemas con su aceptación en EE. UU., dirigió la campaña de comercialización hacia la idea de que un tratamiento con clorpromazina podría devolver pacientes crónicos de los grandes manicomios a la sociedad y de esa manera reducir costes y propició el movimiento de desinstitucionalización (imagen 10).

⁵⁴ Del francés *largeur* (extenso) y *action* (acción).

Imagen 10

Evolución de la hospitalización en EE. UU. tras la introducción de la clorpromazina



(Davis y Casper, 1977)

Esta idea fraguó con los auspicios de Kline (más adelante se verá como el psiquiatra que participó en la introducción de la reserpina, no confundir con la farmacéutica) desde finales de los años cincuenta, llegando a describir los recientes hallazgos psicofarmacológicos en una comisión de la Cámara de Representantes (1958) [citado en (Shorter, 2021)] como ... *una especie de explosión termonuclear que marcaba el fin de una era y anunciaba el inicio de otra...*⁵⁵, ofreciendo a la administración demócrata de Kennedy las herramientas farmacológicas para poder implementar un modelo de asistencia del enfermo mental en la comunidad [expresada en la *Community Mental Health Act* (Congress USA, 1963)], con uno de sus pilares apoyado en la aplicación ambulatoria de la psicofarmacología. Así se establece parte del origen del modelo asistencial actual, con sus logros y adversidades. Si bien se defendía el

⁵⁵ ... *a thermonuclear-like explosion, which marked the end of one era and the beginning of another...* (Congress USA, 1963).

que la desinstitucionalización se pudo poner en práctica gracias a los antipsicóticos, esto ha sido criticado, pero superan nuestras intenciones de ir más allá en este asunto (Gronfein, 2012; Jukić *et al.*, 2013; Kirkby, 2005; Missa, 2010; Pow *et al.*, 2015). El propio (Deniker, 1970) reconocía las limitaciones de los neurolépticos y la necesidad de combinar y complementar el tratamiento farmacológico con psicoterapias y medidas sociales. Ante la enfermedad mental, la confrontación de diferentes modelos terapéuticos, y etiológicos, priva a los pacientes de una mejor atención de una manera maniquea y en ocasiones fanática. Diferente no tiene por qué ser opuesto, puede ser también complementario.

La clorpromazina había abierto el campo de la psicofarmacología de las psicosis y los psiquiatras se entregaron a su uso clínico y los farmacéuticos a la síntesis de otros antipsicóticos. Además, la psiquiatría se volcó hacia lo cerebral y el estudio de estos fármacos dio lugar, como veremos, a plantear teorías sobre la naturaleza de las patologías psicóticas.

La clorpromazina fue recogida en la lista de medicación esencial de la OMS (Azarnoff *et al.*, 1977), junto con el haloperidol y la flufenazina decanoato, dentro de los antipsicóticos. Se sigue manteniendo tras veintidós revisiones de esta lista (WHO, 2021), aunque en países con mayor grado de desarrollo los nuevos antipsicóticos la han ido desplazando del uso clínico.

5.4.- Reserpina.

Se trae a colación a este fármaco por la coexistencia de su “redescubrimiento” clínico con el de la clorpromazina, por ser el primer fármaco que demostró eficacia antipsicótica y participar de la fundamentación del concepto original de neuroléptico. Véase una serie de revisiones sobre el asunto en (Bhatara *et al.*, 1997, 2004; Curzon, 1990; Roy, 2018). A la reserpina le pasó algo parecido al descubrimiento de América. Primero llegó la reserpina, pero su línea farmacológica se extinguió con ella al poco tiempo; pues como los vikingos, que llegaron a Terranova en el s. X, pero no la colonizaron y no tuvo más consecuencias este descubrimiento. Así ha sido para la reserpina en cuanto a fármaco clínico, quedando como herramienta de investigación farmacológica.

La reserpina se encuentra en la naturaleza en la raíz de la *Rauvolfia serpentina*, originaria del sudeste asiático. *Rauvolfia* es un género de plantas que se extiende por zonas tropicales de Asia, América y Oceanía. Descubierta para el mundo occidental por el alemán Leonhard Rauwolf en 1576, fue el francés Charles Plumier, en 1703, el que propuso el nombre en honor a su descubridor. Linneo la incorpora a la taxonomía botánica como género en 1753.

De las más del centenar de especies descritas la que nos interesa es la *Rauvolfia serpentina* originaria del subcontinente indio. Los extractos de la *R. serpentina* fueron usados por la medicina ayurvédica india (año 1.000 a.d.C.) para fines diversos, pero principalmente en mordeduras de serpientes y como sedativo. Un médico ayurvédico, Charka, describió su aplicación en el tratamiento de la *Oonmaad*, probablemente un estado psicótico por la descripción.

Los trabajos que introdujeron esta sustancia en la farmacopea occidental se basan en los estudios de médicos indios que recogieron la experiencia de la medicina tradicional. Los Siddiqui, de Delhi, aislaron, en 1931, un alcaloide de la planta al que llamaron ajmalina, usado hoy en día como antiarrítmico. Ese mismo

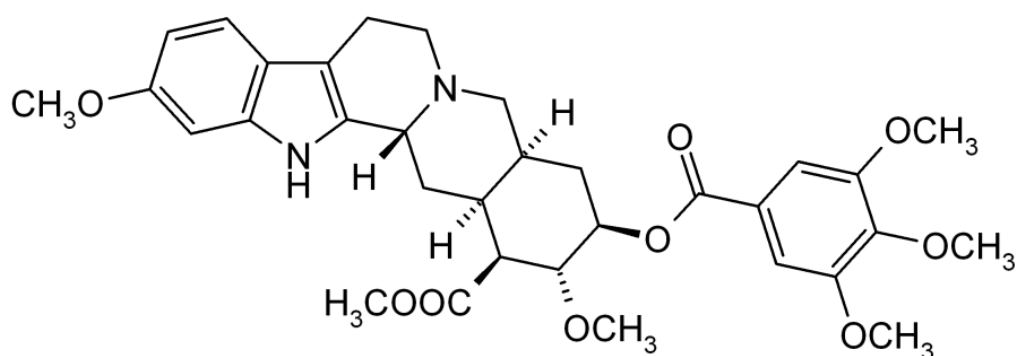
año, Sen y Bose describieron, en Calcuta, las capacidades sedativas y antihipertensivas de los extractos de la planta. En 1949, Vakil publicó en el *British Heart Journal*, un estudio clínico en el tratamiento de la hipertensión arterial, con lo que la reserpina da el salto al ámbito de la medicina occidental.

La reserpina, alcaloide natural, fue aislada en 1952 en Basilea, por un equipo de CIBA dirigido por Müller. Dentro de este grupo, Bein (1953) estudió los efectos farmacológicos de la reserpina, véase una revisión en (Plummer *et al.*, 1954).

La reserpina fue comercializada bajo el nombre comercial de *Serpasil* (1952) por CIBA. Wilkins (1953), en EE. UU., que había estado usando extractos de *R. Serpentina*, acreditó el uso de la reserpina como sustancia activa en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Imagen 11

Reserpina



En 1953 Hakim comunicó el empleo de los extractos de *R. serpentina* en el tratamiento de pacientes psicóticos y recibió un premio en Baroda (India). Esto fue conocido, a través del *New York Times*, por Kline y Noce quienes, de forma independiente el uno del otro, comunicaron en 1954 su empleo en pacientes

esquizofrénicos en EE. UU. A partir de 1955 serían Barsa y Kline los que siguieron comprobando la eficacia de la reserpina en el tratamiento de las alucinaciones, delirios y agitación de los esquizofrénicos, incluso haciendo ensayos en los que se combinaba con la clorpromazina. También fueron explorados los efectos de la reserpina sobre la psicopatología por autores europeos (Ricci y Ricordati, 1954; E. Weber, 1954) pero su labor trascendió menos y no tuvo continuidad.

Durante la década de los cincuenta se pusieron de manifiesto los efectos secundarios de la reserpina, en pacientes psiquiátricos e hipertensos. Estos fueron principalmente la inducción de sedación, inestabilidad vegetativa, disminución del umbral epiléptico, cuadros depresivos y síntomas extrapiramidales. La primera cita a propósito de la capacidad de un fármaco de provocar extrapiramidalismos corresponde a De (1944) que lo observó con extractos de *Rauvolfia serpentina* (Kempster y Ma, 2022). Fue Bein, en 1956, el que propuso el empleo de anticolinérgicos en el tratamiento de estos extrapiramidalismos a raíz sobre todo de su conocimiento de la reserpina; este proceder se acabaría aplicando al resto de extrapiramidalismos provocados por los neurolépticos. La reserpina fue finalmente descartada por la aparición de nuevos antihipertensivos, la clorpromazina y sobre todo cuando lo hizo el haloperidol (1958). Sin embargo, sigue siendo una herramienta útil en la investigación básica en psicofarmacología.

Reserpina y clorpromazina comparten muchos rasgos comunes de su perfil clínico, en cuanto a eficacia son antipsicóticos, y efectos secundarios motores. Provocan extrapiramidalismos de la misma manera tal y como señaló (Steck, 1954), en Lausana, postulando un mismo mecanismo de acción subcortical para ambos fármacos. En el Hôpital de Sainte Anne, Delay y Deniker también ensayaron la reserpina siguiendo el modelo de investigación que habían establecido con la clorpromazina (Delay *et al.*, 1955). En la elaboración de la noción de neuroléptico de (Delay y Deniker, 1955) se apoyaron también en la experiencia con la reserpina a la que incluían en este grupo.

El mecanismo de acción consiste en que impide que las vesículas sinápticas almacenen neurotransmisores al bloquear selectivamente su recaptación inhibiendo la adenosin-trifosfatasa de la membrana dependiente de Mg^{+2} , provocando así la catabolización intraneuronal de los neurotransmisores. Primero se identificó la depleción de la serotonina por Brodie *et al.* (1955), posteriormente de la noradrenalina por Holzbauer y Vogt (1956) y la dopamina por Bertler (1961). La administración a animales de laboratorio que iban a ser tratados con reserpina de inhibidores de la monoamino-oxidasa (el principal metabolizador de las monoaminas cerebrales, por entonces sólo eran conocidas la serotonina y la noradrenalina) por Chessin *et al.*, (1957) mostró la inhibición de los efectos de la reserpina, luego se podía afirmar que ésta actuaba a través de bloquear los sistemas monoaminérgicos, véase (Jacobsen, 1986; Shitiz y Gupta, 2021).

Como coda a esta época, el premio Lasker⁵⁶ de 1957 a la labor clínica fue concedido en reconocimiento en los avances del tratamiento de la esquizofrenia a Laborit, Deniker y Lehmann por parte de la clorpromazina y a Kline y Noce por parte de la reserpina.

⁵⁶ La Fundación Lasker es obra de Albert Lasker y su esposa Mary Lasker era oriundo de Alemania, nacido en una familia judía. Emigró de niño y realizó una carrera como publicista que le enriqueció y le permitió actuar como mecenas. Los premios Lasker reconocen avances en la medicina y en cierto modo se les ha considerado una especie de Nobel de medicina estadounidense.

5.5.- El concepto de neuroléptico.

Llama la atención que sólo veinte años más tarde de la creación del término neuroléptico, Deniker sintiera la necesidad de reivindicar tanto su autoría como el significado preciso del término, que ya tan pronto pensaba se perdía en *la nuit des temps* (Deniker, 1975). Cuanto menos ahora, siete décadas después, a lo mejor a la grey psiquiátrica le costaría ser preciso a la hora de aludir al término neuroléptico. Tanto Delay como Deniker revisaron posteriormente el desarrollo del concepto de neuroléptico (Delay, 1961; Deniker, 1985).

La psiquiatría francesa tiene una tradición de establecer definiciones y clasificaciones que se remonta a la obra fundacional de Pinel [*Nosologie philosophique*, 1798 (Kendler, 2020)]. Pinel se apoya en la aplicación del pensamiento ilustrado (*Encyclopédie*, 1751, con su aspiración a la claridad y orden del conocimiento) y en autores como Linneo y Buffon⁵⁷, con sus clasificaciones sistemáticas de la naturaleza, y Cullen⁵⁸ en su previa nosología de la medicina. Esta labor de Pinel es la que encauza definitivamente a la psiquiatría como una rama del saber médico, como una especialidad médica. Había un espíritu fundacional de la psiquiatría de aspirar a conocer y poner orden en las enfermedades mentales, sin que hasta ahora podamos decir que se ha culminado esta labor. Jean Delay, profesor de la Sorbona, estaba formado en toda la historia de esta tradición, y tras el hallazgo de la clorpromazina se hizo cargo de la novedad que esto suponía y se dedicó a caracterizar el fármaco dentro de una clasificación más extensa de los psicofármacos.

Ya había clasificaciones previas sobre las sustancias con efectos psicotrópicos, pero como la psicofarmacología era primitiva, tanto así resultaban este tipo de clasificaciones. A lo largo del s. XIX los textos establecían los fármacos en base a la dicotomía sedación-excitación, recogiendo aspectos a

⁵⁷ Georges-Louis Leclerc de Buffon, autor de *L'Histoire Naturelle, générale et particulière* (1749), que pretendía recoger todo el conocimiento de la época.

⁵⁸ William Cullen, químico y médico, abordó la clasificación de las enfermedades en *Synopsis Nosologiae Methodicae* (1769).

propósito de su capacidad purgativa o antiespasmódica. De productos extraídos del mundo vegetal, en su época fue muy difundida la que elaboró el alemán Lewin (1924) en su libro *Phantastica* (Macht, 1930), recogiendo mayor diversidad en la cualidad de los efectos.

Ya se ha señalado que en la investigación de la clorpromazina la labor clínica, con el paciente, fue más asunto de Deniker, a la sazón asistente de Delay y responsable del departamento de hombres del Hôpital de Sainte Anne, y el análisis y conceptualización del fármaco corresponde más a Delay; pero trabajaron en conjunto en la heurística de la clorpromazina y no se puede arrogar un logro u otro a cada uno por separado (Deniker, 1998).

Delay (Gaillard, 2015; Moussaoui, 2002) era ya mundialmente reconocido y tenía experiencia en grandes congresos en los que dar a conocer y discutir los avances de la psiquiatría en unos tiempos previos a la capacidad de difusión de internet. La creación de la Asociación Mundial de Psiquiatría tuvo lugar en su primer congreso en París (1950), presidiendo Delay en la Sorbonne. El debate de las terapias biológicas estuvo centrado en las terapias de choque; las convulsoterapias de alcanfor/cardiazol que ya quedaban atrás frente al electrochoque y los choques insulínicos, empleándose a menudo los tratamientos de forma indistinta.

Tras el surgimiento de la clorpromazina y las investigaciones preliminares se decidieron a organizar el *Colloque international sur la chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique*, presidido por Delay y con Deniker de secretario, en el Hôpital de Sainte Anne, en octubre de 1955 (Delay y Deniker, 1956)⁵⁹. Se trataba de dar a conocer y presentar a la

⁵⁹ No serían los primeros ya que Sarró en marzo del mismo año organizó el I Coloquio Internacional sobre la Terapéutica Narcobiótica en Barcelona. Smith, Kline & French organizó otra reunión en junio y en septiembre hubo una reunión en Milán (López-Muñoz *et al.*, 2016). Por otra parte, en Basilea Staehelin, 1953, organizó un *Largactil Symposium*, aunque no se publicó hasta 1957 [citado en (Lambert y Broussolle, 1961)] y en 1954 se organizó la primera reunión sobre la reserpina en Zúrich bajo los auspicios de Haase.

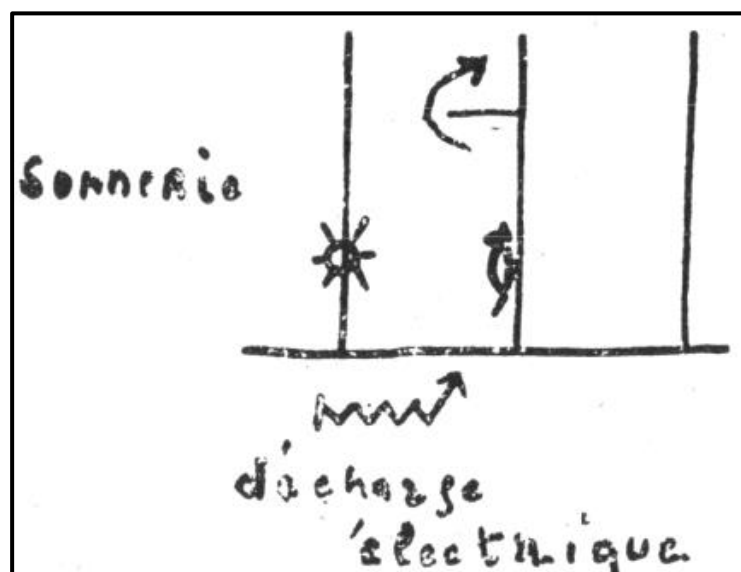
clorpromazina como una opción de primera mano frente a las terapias de choque. Delay hizo una analogía de la clorpromazina con la penicilina de manera que ésta había desencadenado una gran corriente de investigación en el desarrollo de nuevos antibióticos; siguiendo el mismo esquema tras la clorpromazina, como hallazgo príncipe de los neurolépticos, vendrían nuevos fármacos. Este sería el primer encuentro con resonancia internacional para tratar de psicofarmacología en exclusividad y abre el camino, no como algo teórico y esperado, sino real y presente, para lo que actualmente se denomina neuropsicofarmacología.

Delay se había formado primero como neurólogo en La Salpêtrière de París y después, como psiquiatra, se había dedicado, aunque no en exclusiva, a aspectos neurobiológicos tal como los estudios de electroencefalografía o la terapia electroconvulsiva (electrochoque para la época). Pretendiendo conceptualizar las propiedades de la clorpromazina, en un principio siguió el planteamiento neurofisiológico de Laborit tomando su concepto de gangliopléjico central y poco después neuropléjico y psicopléjico que usaban simultáneamente⁶⁰. Con estos términos seguían los planteamientos de Laborit que pretendían señalar y diferenciar que la clorpromazina no actuaba como una cura de sueño, sino a través de los supuestos efectos sobre el sistema vegetativo y tomando las ideas de Courvoisier de experimentación con animales, y las de Laborit en humanos, de descondicionamiento de reflejos previamente adquiridos. Véase la representación gráfica (imagen 12) que hace Deniker de como la rata de laboratorio elude escapar de una descarga eléctrica, sin estar sedada, de la que previamente ha sido condicionada con el aviso de un estímulo sonoro.

⁶⁰ Véase ejemplo de esto en la discusión de Deniker a la presentación de (Steck, 1954).

Imagen 12

Ensayo de reflejo condicionado en la rata de laboratorio



(Deniker, 1964)

Delay guardaba al principio una buena opinión de la aportación de Laborit, por eso a la clorpromazina la llamaba *le médicament de Laborit*⁶¹ y propuso nombrar al grupo de tratamientos neuropléjicos como hibernoterapias (Delay y Deniker, 1953), asumiendo los planteamientos originales de éste. De hecho, al principio seguían la metodología de Laborit y Huguenard con la hipotermia. En julio de 1952 en una conferencia en Luxemburgo, Delay usaba el término neurolítico como algo distinto de los hipnóticos (barbitúricos, hidrato de cloral), un tipo de medicamento que no encajaría en la tradicional dimensión sedación-excitación. En esta comunicación describía lo que llamaba el síndrome psíquico del RP-4560 a partir de los efectos de tranquilización, distancia y neutralidad emocional, para la que usarían también el término adiaforia⁶², y enlentecimiento físico que observaron, lo que más adelante lo consideró como una primitiva concepción de la idea de neuroléptico.

⁶¹ Con el tiempo tendrían grandes diferencias a propósito de cómo se desarrolló la investigación de la clorpromazina y acabarían enfrentados de manera que Laborit quedó aislado de la psiquiatría académica francesa.

⁶² Del griego clásico *ἀδιαφορία* (indiferencia), siendo un concepto que se remonta a la filosofía escéptica de Anaxarco de Abdera (s. IV a.C.), de manera que indiferencia, el desapego, hacia las cosas y circunstancias exteriores era la clave para alcanzar la felicidad.

Se intentó alguna otra denominación para la clorpromazina. El término psicopléjico se aplicó al efecto de la clorpromazina por (Chatagnon y Chanoit, 1953). Este término fue creado por Logre y Deshaies (1940) para aludir a lo que consideraban ictus psíquicos de naturaleza vasculocerebral. Esta denominación no tuvo mayor fortuna, aunque si atendemos a que el efecto terapéutico se espera sobre una psicopatología no deja de tener su sentido si se sigue un criterio etimológico.

Finalmente, Delay se decantó por apartarse de las definiciones dadas por Laborit y creó el término neurolepsia, siguiendo la idea expresada por Janet, maestro de Delay, del que toma el término psicolepsia, de su libro *Les obsessions et la psychasthénie* (Janet y Raymond, 1903). Por psicolepsia Janet aludía a la caída de la tensión psicológica que este entendía ocurría en ciertas neurosis, en una analogía con las caídas de tensión en la primitiva, por entonces, red eléctrica parisina. El propio Janet reconocía que el uso del griego clásico del sufijo *ληπτικός* (que toma o coge, que se apodera de) ya se usaba en epilepsia, catalepsia y narcolepsia. Además, el término analéptico, que restablece las fuerzas, del griego *ἀνά* (de nuevo, hacia arriba) y *ληπτικός*, aplicado a sustancias estimulantes se había recogido de la tradición médica de los textos clásicos ya en el Renacimiento, documentándose en castellano desde el s. XVI (Cortés, 2005) y teniendo un uso amplio en la medicina occidental a principios del s. XX (Burn, 1939), en especial como antídotos de las intoxicaciones de los barbitúricos (Wax, 1997).

De lo anterior Delay y Deniker (1955) acuñan el término neuroléptico, del griego *νεῦρον* (nervio) y *ληπτικός*. La idea era que la clorpromazina tomaba, abrazaba⁶³ a la neurona provocando así una caída de la tensión nerviosa y neurovegetativa, lo que constituía el mecanismo de acción postulado del fármaco. Insistía en que este efecto no se debería a un efecto sedativo, haciendo distinción de las curas de sueño, dando pie a la noción de que estaban frente a un fármaco distinto de lo tenido hasta entonces. La idea de neuroléptico estaría contrapuesta a los tratamientos de choque (electrochoque, insulino-terapia) que

⁶³ ... (*littéralement "qui prend le nerf"*).

estaban en boga en la psiquiatría, siendo el tema dominante en el Primer congreso mundial de psiquiatría de París (1950). Sin ajustarse a la realidad, aunque era el esquema de trabajo, se consideraba que los tratamientos de choque eran eficaces al ser usados como un estímulo excitador, del sistema nervioso, mientras que los neurolépticos provocarían una disminución de su actividad. Delay lo explicaría en el artículo original a propósito de la noción de neuroléptico y en la introducción al *Colloque International sur la Chlorpromazine* (Delay y Deniker, 1955, 1956) contraponiendo a las terapias de choque, como generadoras de un estado de alarma desbordante que daría lugar a una oportunidad de restauración del equilibrio, frente a la neurolepsia, como una desmovilización del sistema nervioso. A su vez se distanciaba de los procedimientos de sedación y de hibernación artificial de la época al constatar, e insistir como fundamental, la eficacia sin necesidad de disminuir el nivel de conciencia.

La noción de neuroléptico la plantean a partir de la experiencia, propia y de otros autores a los que atendieron en sus aportaciones, con la clorpromazina y la reserpina. Consideraban que el concepto partía de una misma neurofisiología e indiferente de la estructura química. Fue concebida sin conocer los mecanismos de acción de ambos fármacos ya que el papel de la dopamina ni siquiera estaba descubierto⁶⁴. En su concepción original (Delay y Deniker, 1955) la noción de neuroléptico es una propuesta de mecanismo de acción, una especulación neurofisiológica, insertada en la concepción neuropsiquiátrica de la psicopatología: *Sin embargo, la expresión de curas neuroplégicas, o, más exactamente, neurolépticas, es menos equívoca porque implica sólo una caída en la tensión nerviosa, ...*⁶⁵. Esto estaba aún en la línea de las propuestas neurofisiológicas de Laborit, sin bien las corregía, al no considerar que hubiera ni una lisis ni bloqueo de la actividad de las áreas cerebrales centrales postuladas. Es llamativo que, en la concepción original y más sencilla, no se hace alusión

⁶⁴ Aunque la molécula era conocida desde que la sintetizaran Barger y Ewans en 1910 y se sabía de su papel como precursor en las catecolaminas, su presencia en el cerebro no se identificó hasta 1957 por Montagu y su papel como neurotransmisor por Carlsson *et al.* en 1957 (Hornykiewicz, 2002).

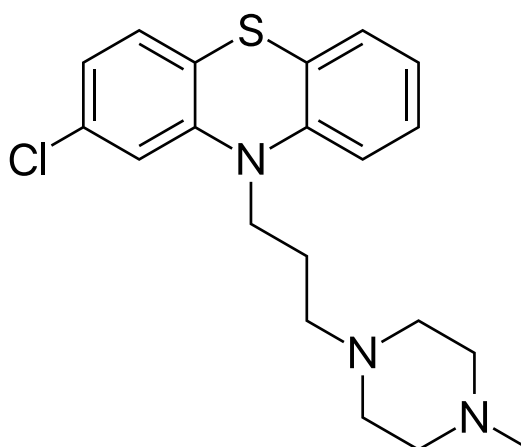
⁶⁵ *Cependant l'expression de cures neuroplégiques, ou, plus exactement, neuroleptiques, est moins équivoque car elle implique seulement une chute de la tension nerveuse, ...*

específica a la presencia de alteraciones extrapiramidales, que por entonces estaban descritas por ellos mismos y diversos autores.

Tras la clorpromazina se buscaron más fenotiazinas que pudieran ser usadas en psicofarmacología. Siguiendo esta línea Ducrot y Koetschet (1956), de la Société Rhône-Poulenc, presentaron la proclorperazina, una fenotiazina piperazínica (Lapierre *et al.*, 1969).

Imagen 13

Proclorperazina



Ensayada por Broussolle en el Hôpital Le Vinatier de Lyon ese mismo año, mostró una capacidad antipsicótica que parecía superar la de la clorpromazina en los pacientes más crónicos y vitalmente inertes, lo que llevó a Broussolle a aplicarle el adjetivo incisivo, y además mostró igualmente una mayor tendencia a provocar extrapiramidalismos a expensas de acatisia y discinesias, que se apreciaron como fenómenos de excitación motriz, que como parecían influenciarse por el nivel de ansiedad del paciente, desató una serie de debates a propósito de la repercusión psicodinámica de estos fenómenos (Healy, 2004). Esto les hizo consultar con los psiquiatras del Hôpital de Sainte Anne (Deniker, 1983). A través de la comparación clínica de los efectos, reversibles, de la clorpromazina y la proclorperazina con la clínica de la encefalitis letárgica, véase una revisión del tema (Foley, 2018), según las publicaciones de los neurólogos franceses de lesiones diencefálicas y de la *substantia nigra*, (Marie y

Trétiakoff, 1920) y de una forma evolutiva acinética (Lhermitte, 1923), Delay y Deniker postularon que el efecto de la clorpromazina se ejercía en las áreas mesodiencefálicas (Delay y Deniker, 1953, 1956) de manera que los efectos sobre la sintomatología psicótica estarían ligados a los efectos neurológicos. Para esto recogieron las propuestas de varios autores reunidos en el *Colloque International sur la Chlorpromazine* (1955). La noción de neuroléptico era concebida de manera análoga a un síndrome clínico de manera que el efecto sobre el psiquismo iba asociado a un particular efecto sobre aspectos neurológicos, y endocrinos después (véase la hiperprolactinemia). Sin estos no podrían darse aquellos y eso supone el núcleo de la segunda noción de neuroléptico que ha sido la que acabó difundiéndose (Delay y Deniker, 1957). Esta idea se constituye con sólo dos fármacos, y además la reserpina se desecharía pronto, lo que no permitió al principio establecer comparaciones cuantitativas de los efectos entre varios fármacos antipsicóticos, tal y como ahora que se dispone de una gran diversidad, quedando la idea concebida como la presencia de unas determinadas cualidades clínicas. Se puede objetar que disponer tan sólo de dos fármacos para caracterizar un ámbito nuevo de la terapéutica supone un exceso de razonamiento inductivo, de manera que la aparición de fármacos que no cumplieron fielmente el planteamiento neuroléptico hizo que, en cierto modo, se subestimaran, como se verá. Si no provoca extrapiramidalismos no puedo esperar que sea antipsicótico, podría ser la divisa del momento. La aparición del haloperidol, con su potencia neuroléptica, reconfirmó la idea de asociar actividad antipsicótica al efecto extrapiramidal. Quién sabe cuántos fármacos se desecharon por no cumplir el paradigma neuroléptico, hubieran podido ser útiles y duermen el sueño de los anaqueles de los laboratorios farmacológicos.

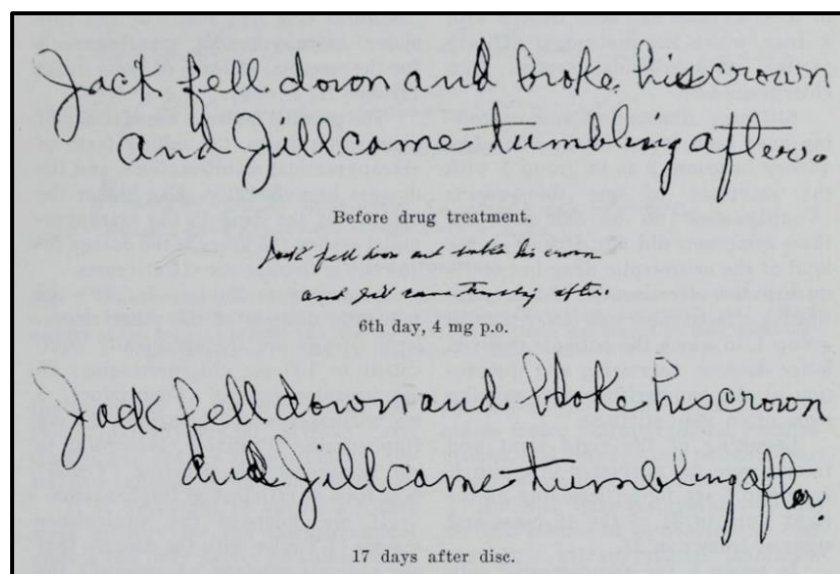
Las observaciones de los efectos extrapiramidales no fueron únicamente del grupo de Delay y Deniker. Otros autores también las describieron de forma independiente para llegar a conclusiones similares. Las primeras descripciones de extrapiramidalismos asociados al tratamiento con clorpromazina fueron en Francia (Thiebaut *et al.*, 1954) y Suiza (Labhardt, 1954). De una forma más exhaustiva Steck, en Lausana, trabajó con la clorpromazina y la reserpina

(Steck, 1954) en los que identificaba un síndrome extrapiramidal, que clínicamente lo interpreta como más semejante a las secuelas de una encefalitis letárgica que a una enfermedad de Parkinson, rechazando la analogía con la lobotomía. Por otra parte, reconoce que recoge una primera observación de Staehelin, de Basilea, del mismo año en el que usa el término parkinsonoide⁶⁶ para describir este efecto secundario en un caso tratado con clorpromazina. Delay y Deniker estuvieron al tanto de estas aportaciones, muchos de cuyos autores acudieron al *Colloque International sur la Chlorpromazine* (1955) y participaron de una sesión monográfica sobre los síntomas extrapiramidales de los neurolepticos, lo que les serviría para una posterior reformulación del concepto de neuroleptico.

Haase (1954), de Düsseldorf, describió la característica micrografía dentro de las alteraciones parkinsonianas (imagen 14) y que esto podía ser testigo clínico de que se había alcanzado una dosis suficiente para permitir que las acciones terapéuticas se manifestaran, que en el congreso denominó umbral neuroleptico.

Imagen 14

Micrografía con neurolepticos



(Haase, 1961).

⁶⁶ Que adopta la forma, la apariencia, de la enfermedad de Parkinson. Citado en (Caldwell, 1970).

Describe además la observación personal de un caso de acatisia. No solo describe las alteraciones motoras, sino que recoge síntomas caracterizados por el enlentecimiento como la bradifrenia y la pérdida de iniciativa y actividad, haciendo una consideración al respecto de la naturaleza de estos extrapiramidalismos, de manera que el temblor, la rigidez y la acatisia se podrían concebir como efectos secundarios y los del ámbito de la hipocinesia como preceptivos, *sine qua non* establece (Haase, 1958, 1961), para lograr el efecto terapéutico (véase una amplia exposición sobre esto en (Haase y Janssen, 1965). Advierte que los extrapiramidalismos son reversibles con la suspensión o disminución del tratamiento. Realiza analogías con lo observado en los casos de encefalitis letárgica y leucotomía según el método de Moniz y postula un mecanismo de acción a nivel diencefálico y/o hipotalámico e incluso una disrupción funcional de las proyecciones fronto-diencefálicas. Para Deniker, la labor de Steck y Haase les resultó fundamental para concebir la idea de neuroléptico (Deniker, 1975).

Otro autor que contribuyó decisivamente a la demarcación de los neurolépticos fue Flügel, alemán, que había recibido formación neurológica en La Salpêtrière, catedrático y director de la clínica psiquiátrica universitaria de Erlangen. Parte de que la clorpromazina y la reserpina son eficaces de forma aguda y se dispone a evaluar aspectos clínicos tales como las dosis, la duración del tratamiento, los efectos secundarios y su toxicología (Flügel, 1956). Particularmente diseñó planes de tratamiento más prolongados que los iniciales de Delay y Deniker con la intención de prevenir recaídas. Ante la carencia de un marco teórico contrastable estableció la hipótesis del carácter sistemático, del necesario paralelismo entre la mejoría clínica y la presentación de síntomas extrapiramidales similares a los de una enfermedad de Parkinson que denominó, junto con Bente, como síndrome acinético-abúlico⁶⁷ (Bleich *et al.*, 2006; Flügel y Bente, 1956) en lo que se recoge no solo la alteración motora sino además la emocional, de manera que van unidas en una relación íntima y específica, sin que se pueda alcanzar una sin la otra. Esto, en su práctica clínica, hizo que las

⁶⁷ *Akinetisch-abulische Syndrom.*

dosis de clorpromazina y reserpina estuvieran en el nivel más elevado del rango terapéutico.

Así que se consideraba que para que se pueda apreciar un efecto antipsicótico era preceptivo la coexistencia de una alteración motora. Este es el concepto nuclear de lo que sería la idea de neuroléptico. Haase plantearía la necesidad de alcanzar un umbral parkinsonizante para la eficacia de la clorpromazina, por su parte el norteamericano (FA. Freyhan, 1957) encontraba una relación entre eficacia antipsicótica de la clorpromazina y reserpina y la provocación de extrapiramidalismos, siendo Flügel (1955) el que expresa con más firmeza esta asociación, y que marcó el paradigma neuroleptizante de la farmacoterapia de las psicosis, más aún tras la síntesis del haloperidol (1958) que vendría a ser el neuroléptico “ejemplar”. Siguiendo este paradigma para esperar una eficacia antipsicótica habría que llegar a provocar afectación sobre la movilidad e incluso efectos extrapiramidales en lo que podríamos llamar la doctrina parkinsonizante de los antipsicóticos.

Esto se refleja en la idea de alcanzar lo que se denominaba síndrome clínico de impregnación⁶⁸ por clorpromazina (Revol *et al.*, 1956), concebido como la presentación en respuesta a este fármaco tanto de los beneficios clínicos descritos como una ralentización de la vida neurológica y psíquica de una forma asociada e intrínseca a sus mecanismos de acción. Véase: *La actividad psicomotora de los pacientes permanece ralentizada; son ahorrativos en los gestos, avaros en palabras (...). Los sujetos presentan una lasitud, un cansancio generalizado que limita sus movimientos y sus iniciativas.*⁶⁹ No se daría necesariamente una provocación de extrapiramidalismos, que serían considerados como el siguiente estadio a este síndrome clínico de impregnación,

⁶⁸ *Le syndrome clinique d'imprégnation.* El término se deriva de la idea de que el fármaco se ha difundido bien por el tejido cerebral de una manera análoga a la encefalitis letárgica. Similarmente y por este tiempo la medicina francesa usaba el término impregnación en las intoxicaciones alcohólicas.

⁶⁹ *L'activité psychomotrice des malades demeure ralentie; ils sont économes en gestes, avaros en paroles (...). Les sujets présentent une lassitude, une fatigue généralisée qui limitent leurs déplacements et leurs initiatives.*

señalando los autores que entonces la mayoría de psiquiatras seguían la idea de la necesaria provocación de extrapiramidalismos para alcanzar la eficacia clínica sobre la psicopatología.

Por su parte, Deniker y los que le seguían, aun reconociendo la concurrencia de alteraciones extrapiramidales, lo consideraban como no deseable, debiendo encontrar una dosis que tuviera un equilibrio entre la eficacia y los efectos secundarios. Deniker insistiría en que si bien, en los neurolépticos, no se podían disociar los efectos sobre la psicopatología de los neurológicos, no se podía concebir que aquellos eran el resultado de estos (Deniker, 1983). Se puede considerar que autores como Haase, Steck o Flügel planteaban un concepto de neuroléptico estricto, en el sentido de que para lograr la eficacia clínica era necesario provocar las alteraciones motoras, mientras que para Deniker la idea de neuroléptico era la descripción de una realidad farmacológica a evitar o minimizar, buscando la eficacia antipsicótica sin alcanzar el umbral neuroléptico de las alteraciones motoras. Se puede juzgar que Deniker tenía razón y había colocado a los neurolépticos en la corriente oportuna de la historia psicofarmacológica.

La doctrina parkinsonizante de los neurolépticos tuvo su aplicación en investigación preclínica, de manera que se desarrollaron modelos animales en los que si podías inducir los efectos parkinsonizantes podías esperar los efectos psíquicos que deberían ir aparejados y seleccionar así fármacos para uso clínico.

El triunfo del término neuroléptico posiblemente tenga que ver con el prestigio de sus creadores que la difundieron en congresos internacionales en los que lograron una gran resonancia. En EE. UU. se inclinaron por el término antipsicótico, de apariencia meramente descriptiva y sin mayores planteamientos teóricos de farmacodinamia. Deniker comentaba, con cierta ironía, que a los americanos les generaba rechazo que un grupo de fármacos se caracterizara

por sus efectos adversos y preferían términos más neutros como tranquilizantes o antipsicóticos (Deniker, 1989). En EE. UU. se usó primero el término tranquilizante, de una forma genérica, al que se añadió el adjetivo mayor para distinguir a los neurolepticos franceses de los tranquilizantes menores. Véase la introducción como tranquilizante en la práctica psiquiátrica del meprobamato (1955)⁷⁰ y el clordiazepóxido (1960) capaces de acción ansiolítica pero carentes de eficacia frente a los síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios o agitación (Moncrieff, 2013). Se ha atribuido el término antipsicótico a Lehmann, que lo habría empleado en 1956 en una reunión de la Canadian Medical Association, pero este autor refiere que lo empleó más como una metáfora que como una designación farmacológica (Lehmann, 1993). La primera definición de antipsicótico, con un efecto específico, la encontramos en (Mapp y Nodine, 1962) que lo hacen oponiéndola a la de tranquilizante, que sólo son capaces de disminuir la ansiedad, ya que: *... un fármaco antipsicótico se podría definir como aquel que antagoniza los principales síntomas psicóticos, especialmente las alucinaciones y los delirios, pero también la falta de contacto esquizofrénico.*⁷¹ Se trata de una descripción empírica clínica, sin postular un mecanismo de acción particular, ni considera la asociación con un síndrome neurológico particular y muy del estilo de las definiciones con criterios operativos. Estos se acabarían imponiendo en la psiquiatría norteamericana con las sucesivas ediciones del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*, de la American Psychiatric Association, en particular desde la *DSM-II* de 1968. Seguían la línea filosófica del empirismo lógico de Hempel (1.965)⁷², ateoórico y libre de cualquier prejuicio dogmático, partiendo de los datos de la semiología psicopatológica que puedan ser observados, no inferidos a partir de sistemas con planteamientos teóricos *a priori*, se les analiza mediante una

⁷⁰ El meprobamato fue sintetizado a partir de la mefenisina/myanesina (Berger y Bradley, 1946) por Ludwig en 1950 (Shorter, 1997), siendo (Berger, 1954) el responsable del desarrollo clínico. Es a partir del meprobamato con el fármaco que se difunde el término tranquilización entendido como la ansiólisis sin necesidad de disminuir el sensorio ni inducir sueño. La promoción del adjetivo mayor a los tranquilizantes para designar los neurolepticos es atribuida a Kline por Janssen (Healy, 1998b).

⁷¹ *...an antipsychotic drug may be defined as one which antagonizes major psychotic symptoms, especially hallucinations and delusions, but also schizophrenic lack of contact.*

⁷² Formado en la escuela del Círculo de Viena, emigró a EE. UU. con la ocupación nazi de Austria. Entendía la ciencia como un positivismo, todo sometido a lo empírico y a relaciones causales lógicas, rechazando cualquier especulación de apariencia metafísica, cuando menos psicopatológicas; véase una traducción de su obra más difundida (Hempel, 2005).

operacionalización, entendiendo esto como el establecimiento de unos criterios objetivos que permitan a cualquier investigador establecer si es aplicable para el diagnóstico el aspecto psicopatológico que trate (Hempel, 1994).

Por otra parte, (Fabing, 1955), en Cincinnati, propuso el término fármacos ataráxicos para la clorpromazina y la reserpina en función de su capacidad de “normalizar” la mente de los pacientes para así marcar diferencias con respecto al más genérico término de tranquilizantes. Para esto sigue a un profesor de clásicas, Allister Cameron, que le había ilustrado sobre las ideas de los epicúreos y su querida noción de ataraxia (*ἀταραξία*) como imperturbabilidad del alma. Aunque dentro de la psiquiatría se defendió el uso del término (Kline, 1959), este ha quedado como un cultismo dentro de la nomenclatura neuropsicofarmacológica.

Sarró criticó la noción de neuroléptico desde el punto de vista etimológico y propuso el término ortotímico, en el *Colloque International sur la Chlorpromazine* de París de 1955, pero no prendió su propuesta, ni la de llamar narcobióticos a los psicofármacos (Sarró, 1956). El intento de emplear el término antiesquizofrénico, pretendiendo una acción específica, no sintomática, sobre la esquizofrenia, no tuvo mayor trascendencia en la comunidad científica (Guttmacher, 1964).

En el Primer Simposio internacional sobre drogas psicotrópicas celebrado en mayo de 1957 en Milán, Delay y Deniker definieron la noción de neuroléptico de una manera operativa, con criterios definidos, (tabla 1) de manera que se caracterizarían por:

Tabla 1

Criterios de definición de neuroléptico

1. Acción psicoléptica sin acción hipnótica.
2. Acción inhibidora con respecto a la agitación, la excitación de la agresión y reducción de los estados maníacos.
3. Acción reductora de ciertas psicosis agudas o crónicas.
4. Manifestaciones psicomotoras, neurológicas y neurovegetativas.
5. Predominancia de la acción sobre los centros subcorticales.

(Delay y Deniker, 1957)

Esto es ya una definición más concreta y, aunque no se desprende de la especulación neurofisiológica y farmacodinámica, se ciñe más al efecto clínico y sus creadores aludirían a ella como una definición fármaco-clínica (Deniker, 1983). Podríamos llamarla la definición empírico-operativa de neuroléptico, o cuasi. Esto es así en tanto que depende de la observación del efecto con unos criterios que podrían ser aplicados de forma inequívoca por cualquier clínico, menos el quinto punto en el que conserva la idea especulativa original sobre el mecanismo de acción. En septiembre del mismo año en Zúrich, en el Segundo Congreso Mundial de Psiquiatría, Deniker repetiría el planteamiento, usando ya el término extrapiramidal para aludir a las manifestaciones motoras y neurológicas (Deniker, 1957).

Como clínicos observadores les llamó la atención la capacidad de la clorpromazina de reducir la excitación y la agitación de origen maníaco, así como de causa psicótica. También eran capaces de restaurar la lucidez en pacientes psicóticos de forma efectiva, actuando sobre delirios, alucinaciones y desorganización mental, sin necesidad de inducir sedación, desestimando el punto de vista que consideraba a la clorpromazina como una mera *camisole chimique*, una camisa de fuerza farmacológica.

Con la intención de realizar una clasificación más global de la psicofarmacología y desde un punto de vista clínico Delay y Deniker ampliaron su propuesta. En septiembre de 1957, en el Simposio de psicofarmacología en el segundo congreso mundial de psiquiatría, organizado por la asociación mundial de psiquiatría en Zúrich, Delay propuso clasificar los “medicamentos psiquiátricos” o psicotrópicos⁷³ en tres grupos (Delay, 1959): psicolépticos, psicoanalépticos y psicodislépticos⁷⁴. En la misma presentación, definió a los psicolépticos, como sustancias que producían relajación y actividad mental deprimida; psicoanalépticos, como sustancias que simulaban actividad; y los psicodislépticos, como sustancias que perturban la actividad mental. Dividió además a los psicolépticos en neurolépticos⁷⁵, hipnóticos y tranquilizantes, y a los psicoanalépticos en psicoestimulantes y antidepresivos. Delay repitió la misma propuesta de clasificación, en 1958, en el primer congreso del Collegium International Neuro-Psychopharmacologicum en Roma. Estos planteamientos los recogieron en un tratado de psicofarmacología *Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie: les nouveaux médicaments psychotropes* (imagen 14) en el que compendiaron las aportaciones realizadas en este último congreso y en los anteriores (Delay y Deniker, 1961b).

⁷³ Tomado de (Gerard, 1957), como sustancias capaces de modificar la actividad mental.

⁷⁴ De forma parecida Divry acuñó en Lieja (1959) el término neurodislepsia para aludir al síndrome excitomotriz compuesto por alteraciones discinéticas provocado por los neurolépticos; citado en (Arnold *et al.*, 1970).

⁷⁵ También los denominó timo-lépticos, en función de su capacidad de regular el humor, pero el término no ha tenido uso más allá de la psiquiatría francófona.

Imagen 15

Clasificación de los psicótropos

TABLEAU II. — *Classification des psychotropes* (J. DELAY).

		EXEMPLES
A. — Psycholeptiques (ou sédatifs psychiques)	1) <i>hypnotiques</i> (ou noo-leptiques)	chloral barbituriques
	2) <i>neuroleptiques</i> (ou thymo-leptiques)	phénothiazines réserpine butyrophénones
	3) <i>tranquillisants</i>	méprobamate azaacyclonol
B. — Psycho-analeptiques (ou stimulants psychiques)	1) <i>stimulants de la vigilance</i> (ou noo-analeptiques)	amines psycho- toniques
	2) <i>stimulants de l'humeur</i> (ou thymo-analeptiques)	isoniazide iproniazide imipramine
	3) <i>autres stimulants</i>	vitamine C, etc.
C. — Psycho-dysleptiques (ou perturbateurs psychiques)	<i>hallucinogènes ou dépersonnalisants</i>	mescaline lysergamide psilocybine

(Delay y Deniker, 1961b).

En este trabajo aportaron una tercera definición de neuroléptico, de manera que los criterios se simplificaron de forma genérica. Para calificar a un fármaco como neuroléptico, bastaban los efectos terapéuticos en las psicosis asociadas con signos neurológicos, sobre todo la presentación de signos extrapiramidales. Fue esta sencilla definición de neurolépticos la que se adoptó en 1967 en el Número 371 de la *Serie de Informes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)* y que acabó teniendo difusión por toda la medicina (OMS, 1967). El comité de este informe estaba presidido por Lehmann, con Deniker de vicepresidente, por lo que, a éste, apoyado en su prestigio, no le debió costar demasiado sacar adelante su propia nomenclatura. También reconocieron que se conocían estos fármacos bajo los términos antipsicóticos,

tranquilizantes mayores o ataráxicos, aunque quedaron como un uso o bien genérico, o bien marginal.

Como se puede ver, en la década de los sesenta del pasado siglo, el término neuroléptico era un absoluto para todos los fármacos que fueran antipsicóticos, dando lugar a una sinécdoque, en la que no se concebía que pudiera haber un antipsicótico que no fuera neuroléptico. El tiempo mostrará otras opciones.

5.6.- Haloperidol.

Si la idea de neuroléptico se fundamenta en los dos pilares de la clorpromazina y la reserpina, el haloperidol vendría a ser el tercer pilar que da estabilidad al plano farmacológico neuroléptico. El haloperidol resultaría más neuroléptico que la clorpromazina en cuanto a que mostró ser más potente tanto en cuanto a eficacia antipsicótica como en la inducción de extrapiramidalismos. Nos permitimos la licencia de designar al haloperidol como el patrón oro⁷⁶ de los neurolépticos, el fármaco paradigmático de este concepto clínico. Esto se ve reflejado en los numerosos ensayos clínicos en los que ha sido empleado como contraste activo de otro antipsicótico. El propio Janssen, el desarrollador del haloperidol, adoptó la idea de neuroléptico para éste (Haase y Janssen, 1965). Si Delay y Deniker acuñaron la noción de neuroléptico, Janssen, junto con Haase, la propagó con el haloperidol y la mayor cantidad de moléculas neurolépticas que hayan podido salir de un laboratorio. Aún con esto, en la parte estadística le daremos el papel de patrón neuroléptico a la clorpromazina por ser el fármaco original.

El haloperidol es fruto de la investigación en analgesia que seguía la compañía farmacéutica belga Janssen, apenas un negocio familiar. Más exactamente sobre los opiáceos metadona y petidina (también llamada meperidina)⁷⁷, siendo ésta última la base estructural para el desarrollo del haloperidol (Awouters y Lewi, 2007; Freyhan, 1980; Granger y Albu, 2005; Janssen, 1965; Janssen y Tollenaere, 1983; López-Muñoz y Alamo, 2009; Tyler *et al.*, 2017). Buscaban analgésicos que estuvieran libres de derechos comerciales y acudieron al consejo de Beckett, un farmacéutico británico que pretendía que la petidina no sería eficaz hasta su desmetilación en el cuerpo, una suerte de profármaco. Esto es erróneo, pero motivó la síntesis de análogos de la petidina “desmetilados” y abrió una rendija por donde se coló la ocasional oportunidad de la serendipia. La síntesis de nuevos fármacos siguió un procedimiento parecido a cómo había ocurrido en la clorpromazina, esto es, a

⁷⁶ Noción extraída de la acuñación de moneda. Si decimos *Gold standard* es posible que se nos entienda mejor en estos tiempos de anglicismos.

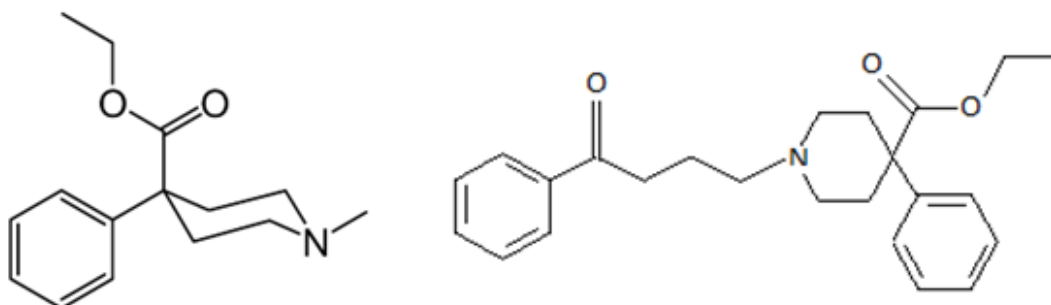
⁷⁷ De aquí vendría la síntesis del fentanilo en 1959.

partir de un núcleo, en este caso la petidina, se hicieron numerosos ensayos de sustitución de las cadenas unidas a este núcleo⁷⁸, muchos de ellos en la intención de encontrar fármacos no sólo útiles, sino además libres de patente y evitar pleitos, o sea, que fueran rentables.

Los ensayos en animales mostraron en uno de los compuestos sintetizado en 1957 que llamaron R-1187, la primera butirofenona, efectos de catalepsia similares a los descritos con la clorpromazina, mientras que había perdido gran parte de su capacidad analgésica. Les llamó la atención ya que la petidina tendía a producir excitación en los animales de experimentación, además de esto, no parecía eficaz como analgésico. El R-1187 no era lo que esperaban y tras percatarse de la diferencia se dieron cuenta que semejaba la acción descrita en la clorpromazina.

Imagen 16

Petidina y R-1187



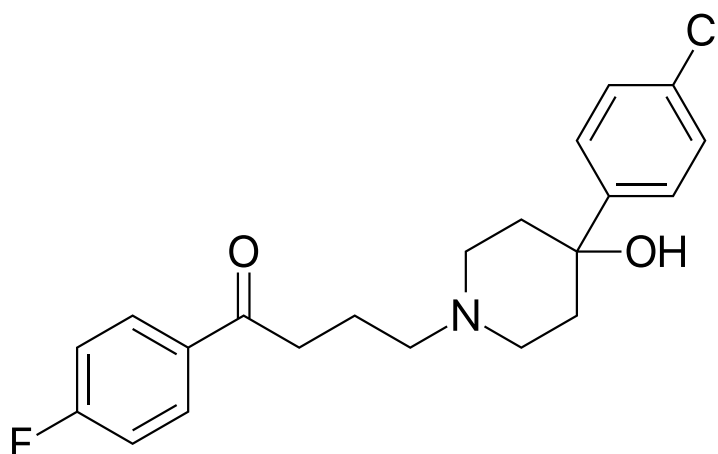
Tomando ya el camino de que el R-1187 se comportaba como los neurolépticos clorpromazina y reserpina, al menos en animales de laboratorio, se sorprendieron de la nula analogía estructural con los citados fármacos. Siguieron con la modificación de cadenas, con más de una decena de variantes, con la

⁷⁸ Mas adelante Janssen desarrollaría la idea de *pharmacophore*, el portador de fármacos, del griego *Φάρμακον* y *φόρος* (aquí el autor se gustó en el clasicismo emulando al canon Doríforo, el portador de lanza). La idea es que se podría definir una estructura esencial de neuroléptico que se podría ir modificando según la composición y disposición de las cadenas laterales y así modificar también sus propiedades. Janssen confiaba en su habilidad de pasar de la estructura química a la clínica; si a alguien se le pudiera permitir sería a él, un Polícleto de la psicofarmacología.

intención de potenciar el efecto neuroléptico y evitar el analgésico, hasta que Bert Herman sintetizó la molécula R-1625, véase el Haloperidol (1958), con el que, en animales de experimentación, advirtieron esa mayor potencia neuroléptica, apreciando la provocación de catalepsia, sin efecto analgésico. El hecho de que describieran escasa toxicidad en animales de laboratorio, menor incluso que en la clorpromazina, les hizo decidirse por este compuesto y pasar a su uso en humanos. El nombre Haloperidol se eligió en función de la presencia de dos átomos de halógenos.

Imagen 17

Haloperidol



Los primeros y sencillos estudios de laboratorio en animales, basados en pruebas que venían de la analgesia más que de la psicofarmacología experimental de las psicosis, hicieron plantearse a Janssen que podría ser un neuroléptico eficaz y seguro en humanos. Enseguida, ese mismo año, se despacharon muestras para su ensayo en pacientes psiquiátricos. No eran los tiempos de los ensayos doble ciego controlado con consentimiento informado, comités de ética y supervisión de agencias gubernamentales. En Bruselas Bloch lo ensayó en casos de *delirium tremens* sin mucho éxito. También se remitió a Divry y Bobon del departamento de Psiquiatría de la Universidad de Lieja, en cuya clínica se administró a pacientes agitados por padecimientos psicóticos, logrando su mejoría. Esto dio lugar a que se organizara un ensayo clínico más sistemático cuyos resultados se comunicaron en octubre de 1958. La

continuación de los ensayos en Lieja convenció a los clínicos de estar manejando un potente neuroléptico (Divry *et al.*, 1958), no sólo en cuanto a eficacia antipsicótica como a la presentación de efectos extrapiramidales (Divry *et al.*, 1959). Hay testimonios de la sorpresa inesperada de la eficacia del haloperidol en pacientes agitados en otros hospitales (Missa, 2010) de una manera parecida a como se había descrito con la clorpromazina en el Hôpital de Sainte Anne.

Animados por estos iniciales resultados se proporcionó el haloperidol a diversos grupos de Europa y su experiencia sería compartida y difundida de una manera parecida a como se proyectó la clorpromazina en París, eran los usos de difusión científica de la era analógica. En septiembre de 1959 tuvo lugar en Beerse (la sede de Janssen Pharmaceutica) el *I International Symposium on Haloperidol* (Divry *et al.*, 1963). La información que compartieron los diversos autores convergía en la visión del haloperidol como un antipsicótico potente, superior a la clorpromazina, a la vez que, con una capacidad paralela de provocar alteraciones extrapiramidales, lo que a muchos clínicos les reforzó la noción de neuroléptico como la necesaria presentación de extrapiramidalismos para conseguir el efecto antipsicótico. La comunicación del grupo de Delay informó favorablemente de su comportamiento como neuroléptico y plantearon la necesidad de usar dosis que no provocaran la impregnación neuroléptica, la cual en caso de estar presente no permitiría apreciar la mejoría psicopatológica por la afectación emocional y motora que provocaba (Delay *et al.*, 1960). De esta manera los planteamientos de Haase o Flügel de la necesaria asociación del efecto sobre la psicopatología y la motórica se empezaban a discutir, aunque la práctica clínica acabará por establecer al haloperidol como paradigma de la noción de neuroléptico. Las alteraciones extrapiramidales habían empezado a considerarse más como un efecto secundario que como una necesidad terapéutica, pero éste no fue un punto de vista general de la psiquiatría y no sería hasta la constatación del impacto de los extrapiramidalismos tardíos que verdaderamente se acepta este planteamiento.

Posteriormente, dirigidos por Janssen, se desarrollaron estudios en modelos animales del haloperidol más sofisticados, llevados a cabo por Niemegeers, que demostraron una gran capacidad para revertir los efectos de las anfetaminas, muy superiores a los de la clorpromazina, hasta unas quince veces más potente. Igualmente demostró una gran capacidad para inducir estados prolongados de catalepsia en ratones. Desde el principio, Janssen se adhiere a los modelos animales de inducción catalepsia y abolición de reflejos condicionados que había sido el sustrato experimental en animales del concepto de neuroléptico, por lo que desde la experimentación animal consideraba que tenía datos para predecir que el fármaco era un neuroléptico. Considerando que estas pruebas eran excesivamente simples y en la necesidad de ser más específicos desarrollaron una serie de pruebas en pos de esta idea. En especial se centraron en el test de apomorfina (agonista dopaminérgico) y el de anfetamina (inhibidor de la recaptación de catecolaminas), de manera que estos fármacos tienen la capacidad de inducir movimientos estereotipados en el animal de experimentación y la reversión de este efecto por un fármaco revelaría su capacidad antipsicótica/neuroléptica (imagen 18), sin que al principio distinguieran claramente una cosa de la otra (Kallman, 2015; Niemegeers y Janssen, 1979; Niemegeers y Laduron, 1976).

Imagen 18

Respuesta de haloperidol y clorpromazina en ensayos animales

Table 1			
Results obtained with haloperidol and chlorpromazine in different pharmacological tests in rats. Values between brackets represent the ratios of the respective ED₅₀ values as compared to the ED₅₀ in the anti-apomorphine test (= 1)			
<i>Methods</i>	<i>Species</i>	<i>ED₅₀ values (mg/kg s.c.)</i>	
		<i>Haloperidol</i>	<i>Chlorpromazine</i>
Apomorphine	Rat	0.02 (1)	0.30 (1)
Amphetamine	Rat	0.04 (2)	0.60 (2)
Conditioned reflex	Rat	0.04 (2)	1.20 (4)
Catalepsy	Rat	0.20 (10)	2.40 (8)
Palpebral ptosis	Rat	1.00 (50)	2.40 (8)
Tryptamine	Rat	0.70 (35)	0.90 (3)
Norepinephrine	Rat	3.00 (150)	0.60 (2)
Hypothermia	Rat	2.80 (140)	3.00 (10)
Acute toxicity	Rat	60.00 (3000)	135.00 (450)

(Niemegeers y Laduron, 1976).

Estos test fueron “inspirados” al observar los efectos del dopaje con anfetaminas en las populares carreras ciclistas de Bélgica que el mismo Janssen hizo en primera persona (Healy, 1998b). Una vez que el campeón, dopado con anfetaminas, pasaba la meta, éste seguía pedaleando “estereotipadamente” y había que hacerles parar. Muchos de estos presentaban psicosis tóxicas sintomáticamente superponibles a episodios agudos de esquizofrenia paranoide. A la vista de estas observaciones, Janssen planteó que, si las intoxicaciones con anfetamina eran clínicamente semejantes a brotes psicóticos de tipo esquizofrenia paranoide, en encontrando un antagonista de las anfetaminas, de forma análoga podría llevarle a un tratamiento de la esquizofrenia. De esto a usar modelos animales de psicosis mediante la administración de anfetamina y seleccionar fármacos antagonistas de sus efectos, sin necesariamente saber los mecanismos de acción, que no se sabían, no hay más que un paso (Missa, 2010). Este modelo animal de psicosis le confirmó a Janssen su adhesión al modelo neuroléptico.

El haloperidol fue comercializado en Bélgica en octubre de 1959 bajo la marca *Haldol*. Rápidamente se distribuyó por Europa. En EE. UU. pasó algo parecido a la introducción de la clorpromazina. La resistencia de un ambiente clínico psicoanalítico a aceptar el uso de fármacos, la preocupación a propósito de los efectos secundarios y un mal diseño de ensayos clínicos no ayudaron a que el haloperidol fuera aceptado por la psiquiatría norteamericana. Más aún, un *affaire* por las licencias, ya que Beckett (que había asesorado a Janssen en el inicio del estudio de los opioides) había compartido información con Smith, Kline & French que registró en EE. UU. una serie de moléculas parecidas al haloperidol, de manera que cuando Janssen pretendió el registro se lo denegaron y tuvieron que pleitear hasta que se reconoció su derecho en 1969.

El haloperidol fue recogido en la lista de medicación esencial de la OMS (Azarnoff *et al.*, 1977) manteniéndose en la actualidad (WHO, 2021).

5.7.- Teoría dopaminérgica de la psicosis.

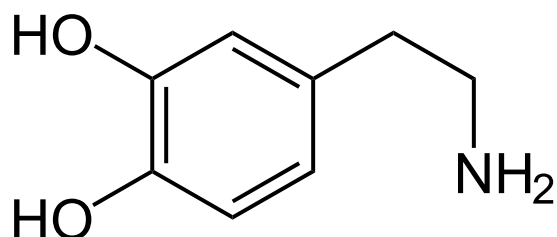
Se aborda sucintamente este aspecto para resaltar la relevancia de la dopamina en la fisiopatología de las psicosis, dato que se ha extraído a raíz del conocimiento de los mecanismos de acción de los antipsicóticos que actúan como antagonistas dopaminérgicos. De hecho, en la actualidad, no hay ningún tratamiento antipsicótico de la esquizofrenia que pueda dejar de antagonizar en alguna medida a la dopamina⁷⁹ y claro, cuando la tocas la cosa se echa a temblar. Si además la dopamina es imprescindible para una motilidad normal, la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson con la depleción de dopamina ilustra la situación, pareciera que no hay opción a tener una eficacia antipsicótica (antagonismo dopaminérgico) sin un mecanismo, al menos potencialmente, parkinsonizante. La extensión y variedad del tema hará que describamos los aspectos más significativos del asunto.

El establecimiento de esta hipótesis se remonta a la investigación de los efectos depleccionantes de la reserpina sobre las monoaminas (Bhatara *et al.*, 2004). Los estudios sobre el mecanismo de acción de la reserpina de los años cincuenta se centraron en la serotonina y la noradrenalina, en tanto que la dopamina no se reconocía aún como un neurotransmisor, hasta su identificación en el cerebro por (Montagu, 1957) y su papel en la neurotransmisión por (Carlsson *et al.*, 1957). Además, al poco, Ehringer y Hornykiewicz (1960) describieron la deficiencia de dopamina en la enfermedad de Parkinson (Hornykiewicz, 2002), estableciendo una clara y precisa relación entre la presencia de alteraciones extrapiramidales y la carencia de dopamina cerebral.

⁷⁹ Con la excepción de la pimavanserina, autorizada por la FDA para el tratamiento de las psicosis de la enfermedad de Parkinson, que en este primer mundo todos reciben dopaminérgicos. Actúa como potente antagonista/agonista inverso del receptor 5-HT_{2A} y como moderado antagonista/agonista inverso del receptor 5-HT_{2C} (Cummings *et al.*, 2014; Stahl, 2016).

Imagen 19

Dopamina



Carlsson⁸⁰ y su equipo advirtieron que la administración de L-DOPA (L-3,4 dihidroxifenilalanina, precursor inmediato de la biosíntesis de la dopamina) revertía los efectos extrapiramidales de la reserpina, mientras que la administración de 5-hidroxitriptófano (precursor inmediato de la serotonina) no lo lograba, luego este efecto extrapiramidal no se mediaba por la serotonina. Se estableció la depleción de vesículas como el mecanismo de acción de la reserpina, mientras que la clorpromazina no provocaba esto, aunque los efectos clínicos eran similares, lo cual les sorprendió. Al observar que la clorpromazina y el haloperidol aumentaban los niveles de 3-metoxitiramina, metabolito de la dopamina, sin afectar los niveles de dopamina, esto los llevó a plantear la hipótesis del antagonismo dopaminérgico de los neurolépticos como mecanismo de acción de este grupo de fármacos (Carlsson y Lindqvist, 1963). La repetición de estos hallazgos en otros neurolépticos les confirmó este planteamiento (Carlsson, 1983). El propio Carlsson recordó en su conferencia de aceptación del Nobel (Carlsson, 2000) que, en un principio, a sus teorías no le hicieron caso y costó que se acabaran reconociendo.

Carlsson siguió elaborando sus planteamientos y propuso que la psicosis no era un mero exceso de dopamina, que se había incidido excesivamente en la hiperactividad dopaminérgica y los tratamientos habían abocado a la presentación de extrapiramidalismos crónicos. Como se ve la idea de alcanzar la eficacia antipsicótica sin efectos secundarios motores es el ideal de muchos

⁸⁰ Recibiría el premio Nobel de medicina en 2000 por su obra. Sus aportaciones van más allá de la dopamina y los antipsicóticos, participando de la investigación traslacional a la enfermedad de Parkinson y el desarrollo de los primeros inhibidores de la recaptación de la serotonina.

autores, tanto desde la clínica como de la farmacología. Concibió la psicosis como una desigualdad de la función dopaminérgica, aceptando la posibilidad de la participación de otros sistemas neurotransmisores, ante lo que postuló una dicotomía entre áreas de hiper e hipofunción dopaminérgica en el cerebro que podrían ser tratadas con lo que llamó estabilizador dopaminérgico, fármacos caracterizados por el agonismo parcial de la dopamina, capaces de ocupar los receptores dopaminérgicos y permitir una cierta actividad, con lo que se pretendía conservar una capacidad antipsicótica sin los efectos extrapiramidales, debido a la persistencia de un tono dopaminérgico, lo que no deja de ser, si se nos permite la licencia, una copia fenotípica, un trasunto, de la noción más sencilla de antipsicótico atípico. Ha habido intentos de desarrollar fármacos con estas características y aunque el concepto estabilizador dopaminérgico no ha tenido mucha aceptación ni difusión se ha empleado para aludir al aripiprazol (Bandelow y Meier, 2003) que tiene la característica de comportarse como agonista parcial de la dopamina.

En la figura de Carlsson se ilustra el cambio en el modelo de investigación en psicofarmacología, consolidado en los años sesenta, de manera que al principio el impulso estaba llevado por equipos en los que los clínicos, los psiquiatras, resultaban primordiales y los avances se apoyaban en la observación empírica. Conforme asientan modelos de experimentación animal y de síntesis farmacológica la dirección de la investigación recae más en grupos cada vez más conformados por farmacólogos que ofrecen a los clínicos fármacos cada vez más perfilados. Eso no quita que siga habiendo impulsos decisivos desde la clínica como ocurriría con el resurgir de la clozapina, en un ejemplo de investigación en psicofarmacología clínica aplicada.

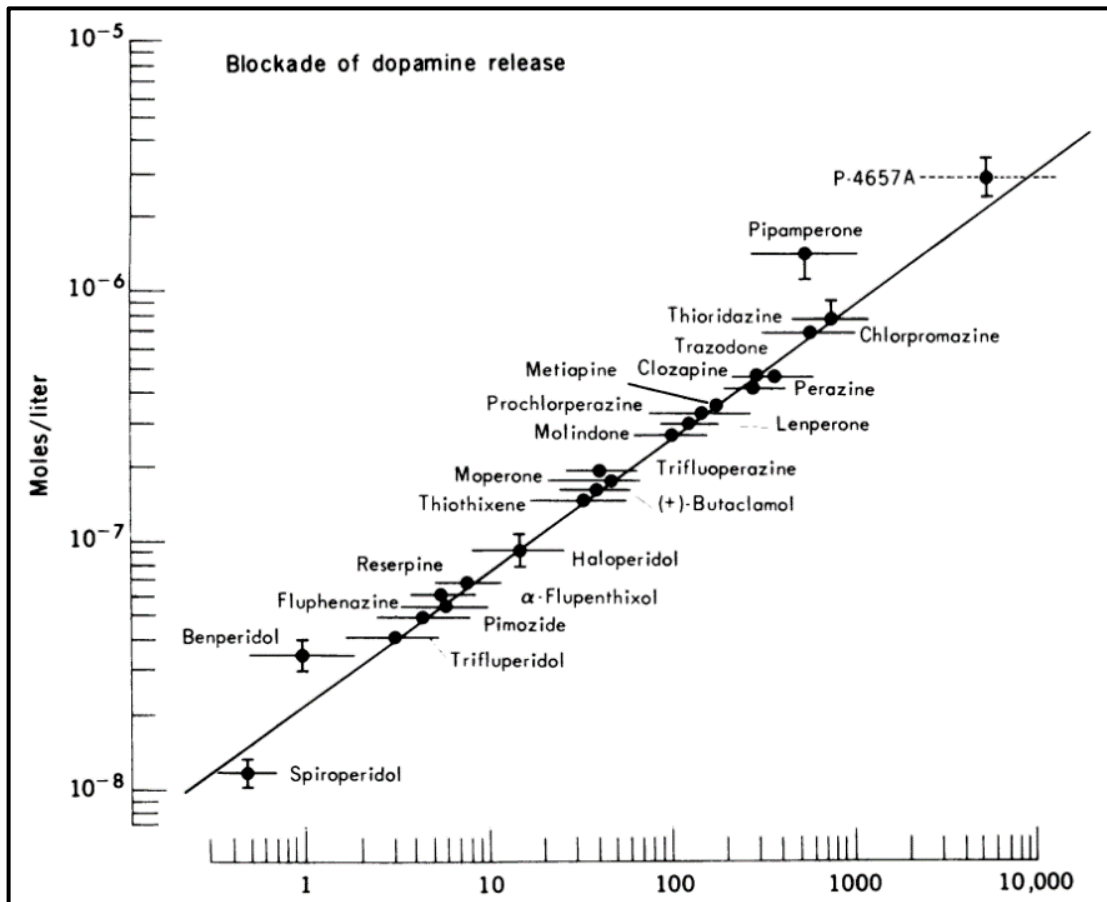
Otro punto de apoyo de la teoría dopaminérgica de las psicosis procede de la observación clínica de la capacidad de los fármacos dopaminérgicos (cocaína, anfetamínicos, metilfenidato) de provocar psicosis tóxicas indistinguibles a la evaluación transversal en el tiempo de una esquizofrenia (Curran *et al.*, 2004).

La teoría dopaminérgica de la psicosis se reforzó con la constatación de la actividad antagonista de la dopamina por parte del haloperidol (van Rossum, 1966). A partir de esto se buscó cuál sería el receptor en el que se daría esta acción antagonista de la dopamina por parte de los antipsicóticos. En cuanto se pudo desarrollar la técnica de marcar con isótopos radiactivos los fármacos (con tritio, ^3H) se pudo ser más específico en medir la unión de las moléculas a los receptores dopaminérgicos; para esto se usó haloperidol [^3H] en cuya síntesis participó P. Janssen. El grupo de Seeman de la universidad de Toronto, usando este haloperidol radiomarcado con tritio, identificó en la hendidura sináptica de las neuronas dopaminérgicas un lugar de acción postsináptico específico (P. Seeman y Lee, 1975) y además establecieron una correlación entre la capacidad de los antipsicóticos de unirse a estos receptores dopaminérgicos y su eficacia clínica (imagen 20). Más adelante el locus de acción donde los antipsicóticos antagonizaban la dopamina sería llamado el receptor dopaminérgico D_2 (Spano *et al.*, 1978). Al poco el grupo dirigido por Snyder⁸¹ en la Johns Hopkins University confirmó los resultados con una técnica similar de radioligandos (Creese *et al.*, 1976; Snyder, 1976). Fue una sorpresa inesperada la especificidad y universalidad del receptor D_2 para todos los antipsicóticos que ensayaron. Habían realizado estudios planteando lugares de acción, presinápticos, metabólicos o que el resultado fuera debido a una combinación de mecanismos, pero parecía que era una cuestión, al menos necesariamente unívoca hacia el receptor D_2 . La asociación entre dopamina y psicosis parecía mucho más clara.

⁸¹ Ganador del premio Lasker en 1978 por su labor en estudio de los receptores opioides.

Imagen 20

Antagonismo de la dopamina de diferentes antipsicóticos



(P. Seeman y Lee, 1975)

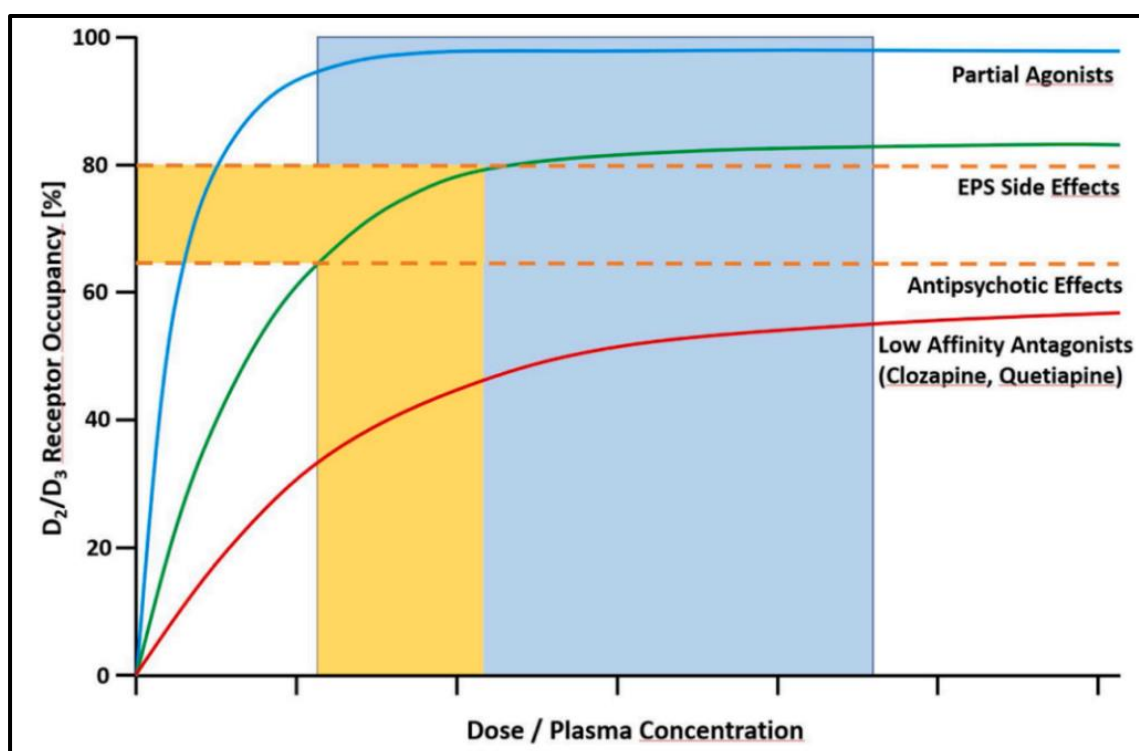
La introducción de fármacos que antagonizaban selectivamente el receptor D₂, tal como la racloprida (Köhler *et al.*, 1985), y que podían ser marcados con un trazador que emite radiación detectable mediante un escáner de emisión de positrones⁸² permitió al grupo del Karolinska Institute de Estocolmo establecer *in vivo* la capacidad de los antipsicóticos de bloquear específicamente los receptores D₂ (Farde *et al.*, 1988), y observando la curva de ocupación de estos receptores, establecer la idea de un umbral antipsicótico, que no tendría que ser exactamente el mismo que para la provocación de extrapiramidalismos. Se estima que para provocar un efecto antipsicótico el bloqueo de los receptores D₂ debe estar en torno al 60-70% y para provocar efectos extrapiramidales debe estar en torno al 80-85% (Nord y Farde, 2011).

⁸² Más conocidos por PET-Scan, acrónimo inglés de *positron emission tomography*.

Esta metodología se ha ampliado a los antipsicóticos (imagen 21) según han ido apareciendo de manera que se puede apreciar que ni clozapina ni quetiapina superan el 60% de la ocupación de receptores D₂, mientras que los agonistas parciales (aripiprazol) tienen ocupaciones casi del 100% (Cumming *et al.*, 2021).

Imagen 21

Ocupación de receptores de dopamina y efectos extrapiramidales

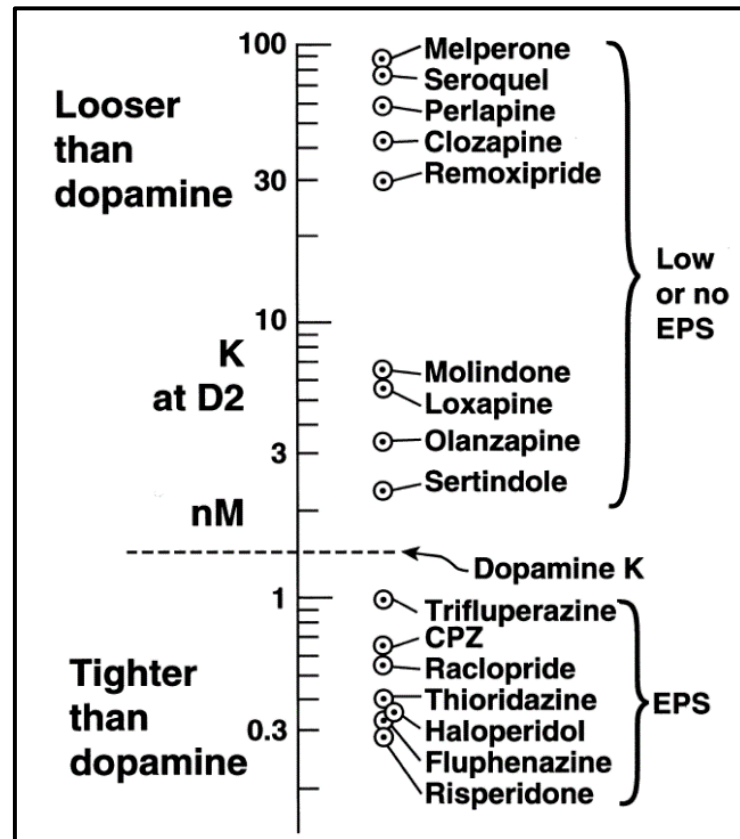


(Cumming *et al.*, 2021; Nord y Farde, 2011)

Más adelante veremos el papel de la clozapina y su resurgir como antipsicótico particularmente eficaz desprovisto de alteraciones extrapiramidales (Kane *et al.*, 1988), con lo que fija la noción de antipsicótico atípico. Tras esto se pone en marcha una búsqueda de los mecanismos de esta atipicidad. Uno de ellos consiste en considerar no solo el porcentaje de ocupación del receptor D₂ sino de la intensidad de ésta a través de la constante de disociación (Seeman y Tallerico, 1998), entendida como la concentración de fármaco que se requiere para ocupar el 50% del receptor en ausencia de dopamina (imagen 22) u otro ligando que pudiera competir.

Imagen 22

Constante de disociación del receptor D_2 de los antipsicóticos



(Seeman y Tallerico, 1998)

El que todos los fármacos antipsicóticos bloqueen, en mayor o menor medida, la transmisión dopaminérgica apoyó la teoría dopaminérgica de la psicosis. Este esquema es habitual en la psicofarmacología, el plantear esquemas fisiopatológicos de la enfermedad a partir del conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos que mejoran los síntomas de estas enfermedades. De otro ámbito, pero a modo de ejemplo, si los inhibidores de la recaptación de la serotonina son eficaces frente a la depresión, es que ésta puede ser debida a una deficiencia de serotonina cerebral (Coppen, 1967). La analogía es sencilla, posiblemente la realidad neuronal sea más compleja, y debe tenerse más como una hipótesis de trabajo que como un conocimiento definitivamente alcanzado que hoy en día da lugar a controversias que aluden a la naturaleza de la patología psiquiátrica (Jauhar *et al.*, 2023; Moncrieff *et al.*, 2022).

Sin embargo, la teoría dopaminérgica de las psicosis no es exhaustiva y no es capaz de dar razón de algunas circunstancias clínicas. Por ejemplo, la sintomatología negativa⁸³ de la esquizofrenia podría tener más bien relación con un estado hipodopaminérgico en la vía mesocortical, mientras que se supone un estado hiperdopaminérgico en la vía mesolímbica, en la que se especula es donde los antipsicóticos ejercen su eficacia frente a los síntomas positivos de la esquizofrenia (delirios, alucinaciones, alteraciones de la conciencia del yo). No se han podido confirmar los estados hiperdopaminérgicos o una supersensibilidad de los receptores D₂; para abundar más en el tema véase (Brisch *et al.*, 2014; Lau *et al.*, 2013; M. Seeman, 2021).

Otros neurotransmisores han sido implicados en la génesis de la psicosis, a partir de la observación de la capacidad de provocar sintomatología psicótica por sustancias tóxicas sin necesidad de actividad sobre la dopamina. Partiendo de la observación clínica de la ketamina y la fenciclidina se ha implicado al glutamato, en particular el receptor n-metil-d-aspartato (NMDA) del que se postula una hipoactividad que resultaría en una hiperactividad cortical. A partir de los efectos alucinógenos del LSD o la psilocibina, se hace un planteamiento similar sobre un agonismo 5-HT_{2A}⁸⁴ que resultaría igualmente en una hiperactividad cortical (Stahl, 2018). De estudios neurofuncionales y *post mortem* se ha estimado una desregulación de las funciones GABAérgicas que serían incapaces para mantener bajo control la actividad patológica excitatoria cerebral que daría lugar a los síntomas psicóticos (Gomes y Grace, 2021). Estos mecanismos se podrían combinar con los dopaminérgicos en patologías psicóticas endógenas, de las que la esquizofrenia sería la primordial.

⁸³ Se entiende por síntomas negativos la pérdida de una función previamente establecida. Véase la anhedonia, apatía, distanciamiento afectivo, alogia, déficit de pensamiento abstracto, pobreza ideativa y aislamiento social. En su concepción más clásica los síntomas negativos constituirían el deterioro psicótico que llevó a Kraepelin a conceptualizar su presencia como parte esencial en la idea de *dementia praecox* (1896) (Andreasen *et al.*, 1994; Giordano *et al.*, 2022; Marder y Galderisi, 2017; McGlashan, 1998).

⁸⁴ De la amplia y diversa gama de receptores para serotonina, el 5-HT_{2A} ha sido el más implicado en la función de los antipsicóticos.

Lo que es claro es que actualmente los fármacos con actividad antipsicótica (frente a síntomas positivos) participan de su capacidad de reducir la transmisión dopaminérgica a través de los receptores D₂. Estos receptores son los mismos en la vía nigrostriatal (la implicada con los movimientos) y en la mesolímbica (la implicada con los síntomas psicóticos), así que fisiológicamente se percibe la oportunidad de actuar sobre unos y, sin desearlo, el riesgo de actuar a su vez sobre los otros; disociar esto podría ser lo ideal. Mientras tanto, los intentos por desarrollar fármacos según otras estrategias, en especial la glutamatérgica, no han prosperado todavía (Egerton *et al.*, 2020).

5.8.- Alteraciones motoras y neurolépticos.

La relación clínica de los antipsicóticos y las alteraciones motoras es más compleja de lo que se puede entender de lo expuesto hasta ahora. La esquizofrenia, como enfermedad primordial del grupo de las psicosis, presenta alteraciones motoras intrínsecas que quedaron constatadas en la época previa a la introducción de los antipsicóticos.

Los estudios sobre las alteraciones motoras caracterizadas en la esquizofrenia se remontan a Kahlbaum⁸⁵ (1874) que conceptualizó la noción de catatonía como una entidad clínica. En la descripción de Kahlbaum de la catatonía se consideraba ésta un padecimiento mental con predominio de manifestaciones motoras entre las que se incluían movimientos que hoy podrían ser clasificados como atetósicos, coreicos y distónicos. Cuando Kraepelin establece la *dementia praecox* como una unidad nosológica (1896), incorpora la catatonía de Kahlbaum (Kendler, 2021); además consideraba que otras variantes de esta patología podrían tener igualmente alteraciones motoras, aunque no tan prominentes. El propio Bleuler (1911), aun partiendo de una concepción psicodinámica, reconoció la presencia en pacientes esquizofrénicos de alteraciones motóricas (Bleuler, 2013).

Todas estas alteraciones han llevado a algún autor (Bentall, 1990) a considerar que posiblemente muchos de los pacientes vistos por Kraepelin y Bleuler padecieran en realidad enfermedades neurológicas, en especial la encefalitis letárgica de von Economo (1931). Sin embargo, resulta difícil de aceptar que las exhaustivas historias clínicas (en especial las de Kraepelin en donde el estudio de la evolución a largo plazo era el fundamento del diagnóstico) de la época pasaran por alto, de una manera extensa, padecimientos neurológicos graves.

Hay autores que han reconocido la elevada prevalencia de trastornos extrapiramidales en esquizofrénicos crónicos procedentes de la época

⁸⁵ Véase una traducción al español de la descripción original en (Kraepelin *et al.*, 1996).

prefarmacológica (Mettler y Crandell, 1959; Reiter, 1926), lo que les hizo formular hipótesis fisiopatológicas que implicaban los ganglios basales, cuando aún no se habían descubierto los circuitos dopaminérgicos y el efecto antagonista de los antipsicóticos sobre la dopamina. Véanse unas revisiones de la era preneuroléptica que destacan la presencia de alteraciones extrapiramidales en pacientes que nunca habían recibido tratamiento farmacológico (Berrios y Marková, 2018; Perju-Dumbrava y Kempster, 2020; Richard *et al.*, 2008; Rogers, 1992).

Estudios recientes en pacientes esquizofrénicos que no han recibido tratamiento psicofarmacológico, en especial pacientes crónicos a libre evolución en países con sistemas sanitarios escasamente desarrollados, revelan, sin embargo, la presencia de alteraciones motoras extrapiramidales (parkinsonismo y discinesias) en al menos un tercio de ellos. En pacientes crónicos que no han recibido antipsicóticos del sureste de la India y Nigeria, los casos de discinesia resultan indistinguibles en cuanto a su expresión clínica de los relacionados con la administración de neurolépticos (Caligiuri *et al.*, 1993; Chatterjee *et al.*, 1995; Fenton *et al.*, 1997; Kopala, 1996; McCreadie *et al.*, 2002; McCreadie y Ohaeri, 1994; Pappa y Dazzan, 2009). El hecho de que la administración de fármacos neurolépticos provoque, de forma característica, la aparición de extrapiramidalismos, ha hecho que las alteraciones motoras intrínsecas de la esquizofrenia sean un aspecto relativamente desatendido en la investigación. Además, la pugnanza que ha tenido la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia hacía difícil conciliar que en un mismo paciente (cerebro) pudieran conincidir simultáneamente estados hiper e hipodopaminérgicos (Chouinard y Jones, 1979; Davis *et al.*, 1991). Todo esto no viene a restarle importancia a la capacidad de provocar alteraciones motoras por parte de los antipsicóticos como expresión de un efecto secundario, sino que hay que concebirlo como una predisposición, una vulnerabilidad, de los pacientes afectos de esquizofrenia, considerada como principal patología objeto de tratamiento con antipsicóticos.

Es indiscutible que la administración de neurolepticos está ligada al desarrollo de alteraciones extrapiramidales; véase, de entre las numerosas disponibles, una extensa revisión sobre los extrapiramidalismos de los neurolepticos en (Alam *et al.*, 2016; Blanchet, 2003; Factor *et al.*, 2008; Friedman, 2015; Mehta *et al.*, 2015; Novick *et al.*, 2010; Owens, 2014; Sachdev, 2005; Sethi, 2001, 2004; Vaiman *et al.*, 2022). Ya se ha descrito en la revisión sobre el concepto de neuroleptico cómo se describieron extrapiramidalismos ligados a la administración de clorpromazina y reserpina, idénticos para ambos fármacos, siendo fundamento del propio concepto y cómo el advenimiento del haloperidol (1958) reforzó este paradigma de neuroleptico.

Lo primero en identificarse fueron lo que se ha denominado extrapiramidalismos agudos en los primeros años de uso de la clorpromazina y la reserpina y que sirvieron para establecer la noción de neuroleptico (Brooks, 1956; Caldwell, 1970; J. Delay y Deniker, 1955; Edwards, 1958; Flügel y Bente, 1956; Haase y Janssen, 1965; Steck, 1954; Swazey, 1974). Estos serían las distonías agudas, los parkinsonismos (rigidez, temblor, bradicinesia) y la acatisia.

Además, en una segunda etapa, se reconoció la asociación entre la administración de clorpromazina y el desarrollo de movimientos involuntarios orolingüofaciales (Schönecker, 1957; Sigwald *et al.*, 1959)⁸⁶ y cervicofaciales (Uhrbrand y Faurbye, 1960), a los que se les aplicó el término discinesia tardía (Faurbye *et al.*, 1964). Esta queda conformada como un síndrome de discinesias involuntarias, de predominio en áreas orolingüales y cervicofaciales, tras un período de exposición prolongada a un neuroleptico, que además tendían a persistir tras suspender el tratamiento y no respondían a los tratamientos ya ensayados tal como se había constatado con los extrapiramidalismos descritos hasta entonces. Estos primeros autores ya concebían que se trataba de un síndrome distinto de los extrapiramidalismos descritos hasta entonces.

⁸⁶ Estos autores tienen descripciones previas de discinesias similares observadas en pacientes contagiados por la encefalitis letárgica, con los que establecieron una analogía fisiopatológica.

La tradición neurológica francesa ya sabía desde finales del s. XIX a través de Charcot, que los extractos de belladona, con varios alcaloides anticolinérgicos, aliviaban sintomáticamente la enfermedad de Parkinson (Goetz, 1986). La clínica comparada de los extrapiramidalismos secundarios a clorpromazina y reserpina con la enfermedad de Parkinson y la encefalitis letárgica llevó a plantear el uso de anticolinérgicos que ya se estaban empleando en estos pacientes, más concretamente el trihexifenidilo (Letailleur *et al.*, 1956), en una práctica que se mantiene en la actualidad.

La aparición de la clorpromazina supuso una gran novedad en el panorama terapéutico que fue ensayada de la manera que su nombre comercial (Largactil) nos indica. Fue empleada en diversas patologías y sin que a menudo estuvieran claras las pautas de administración. Esto dio lugar a que tras la inicial difusión de la eficacia terapéutica se fuera constatando la presentación de los efectos secundarios motores, ya reconocidos en la definición de neuroléptico.

El interés por las alteraciones motoras de los neurolépticos queda claramente concretado con la celebración, en 1960, de un simposio internacional monográfico sobre el asunto, *Système extrapyramidal et neuroleptiques*, organizado por la Universidad de Montreal (Bordeleau, 1961). Acudieron muchos psiquiatras de los más implicados en la aplicación de los neurolépticos. Se podría decir que el panorama de los antipsicóticos estaba dominado por la noción de neuroléptico y la necesidad de la ligazón estrecha entre los efectos terapéuticos y los extrapiramidales. Como habían surgido ya varios antipsicóticos fenotiazínicos (levomepromazina y proclorperazina, 1956; tioridazina, 1959), además del haloperidol (1958), hubo autores que percibieron diferencias y plantearon críticas al concepto extrapiramidal estricto de neuroléptico. Se presentaron estudios con extensas series de pacientes que permitían describir y contrastar la idea de neuroléptico. Para la crítica de esto vamos a comentar las aportaciones relevantes a propósito del concepto de neuroléptico y de las divergencias de opinión que reflejan la diversidad de fármacos antipsicóticos de los que se había empezado a disponer.

Abrieron la sesión dedicada a la clínica (Delay y Deniker, 1961a) planteando que, con el tiempo pasado desde la definición de neuroléptico, junto con la aparición de nuevos fármacos, los resultados clínicos observados confirmaban la validez de su idea de neuroléptico. Firmes en sus planteamientos.

En caso de querer reducir la definición operativa de neuroléptico de cinco puntos (Delay y Deniker, 1957) a su expresión más simple esta sería:

“... para dar una definición holística que las resuma y las contenga todas: vamos a intentar mostrar que, desde el punto de vista del clínico, las modificaciones psicomotoras, neurológicas y vegetativas representan de hecho la acción esencial y primordial de los neurolépticos y que de ellas derivan sus principales efectos terapéuticos.”⁸⁷

Con esta idea no se contempla la posibilidad de que se dispongan de fármacos antipsicóticos que no provoquen alteraciones extrapiramidales. Aún no veían que esto podría ser de otra manera, pero cuando aparezcan los fármacos que no sigan este patrón de asociar el efecto antipsicótico a los extrapiramidalismos, no parece correcto que se les pudiera llamar neurolépticos. En este trabajo Delay y Deniker elaboran más la idea de la analogía entre los efectos de la encefalitis letárgica y la acción de los neurolépticos. A partir de esta idea establecen asociaciones entre los efectos psíquicos y motores (imagen 23).

⁸⁷ ... d'en donner une définition holistique qui les résume et les contienne toutes: nous allons essayer de montrer que, du point de vue du clinicien, les modifications psycho-motrices, neurologiques et végétatives représentent en fait l'action essentielle et primordiale des neuroleptiques et que leurs principaux effets thérapeutiques en découlent. (Delay y Deniker, 1961a).

Imagen 23

Efectos de los neurolépticos

TABLEAU II	
Parallélisme des modifications somato-psychiques propres à l'action des neuroleptiques	
<i>Phénomènes somatiques</i>	<i>Phénomènes psychiques</i>
1 — Syndrome neuro-végétatif	Etat de somnolence
2 — Syndrome akinétique sans hypertonie	Indifférence psycho-affective (et aptitude catatonique) Asthénie
3 — Hyperkinésies paroxystiques (crises excito-motrices)	Syndrôme de névrose expérimentale avec <i>suggestibilité</i> , angoisse, etc.
4 — Syndrome akinéto-hypertonique (ou parkinsonien)	Tendances dépressives
5 — Syndrome hyperkinétique permanent ou hyperkinéto-hypertonique (tasikinésie)	Impatience Turbulence Insomnie

(Delay y Deniker, 1961a)

A partir de este planteamiento y con los fármacos antipsicóticos disponibles en este momento, realizan una representación esquemática para cada fármaco de los efectos motores y los terapéuticos, en una aproximación a la clasificación dimensional de los antipsicóticos que veremos más adelante.

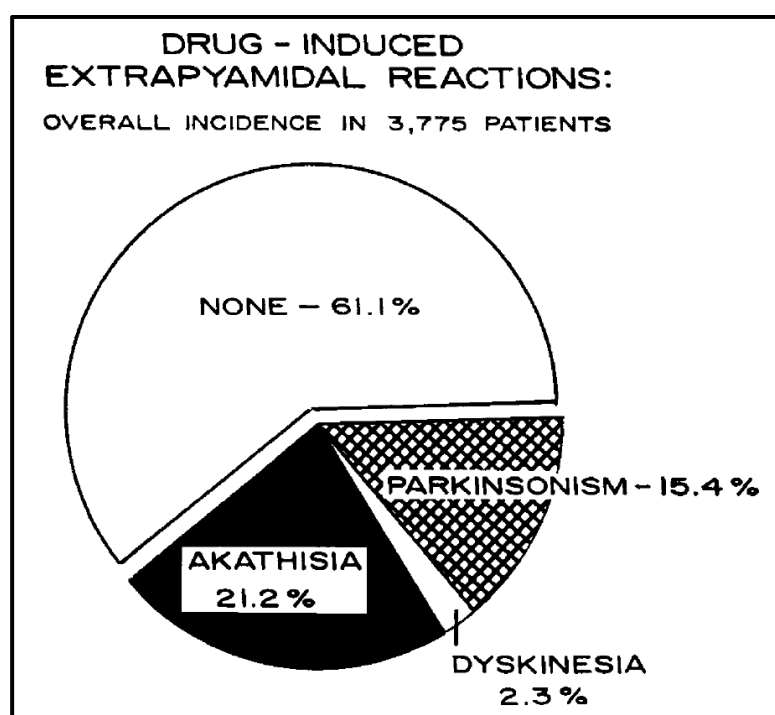
En la aportación de (Haase, 1961), éste defendía la necesidad de diferenciar entre fármaco neuroléptico y efecto neuroléptico. Aduce para esto que se pueden apreciar efectos beneficiosos de estos fármacos sin llegar a provocar efectos extrapiramidales. Habría umbrales diferentes para el efecto sobre la psicopatología y la provocación de alteraciones motoras y sería cuestión de buscar el área entre los diferentes, resaltando con esto la necesidad de minimizar los efectos secundarios. Insiste en su idea de detectar las repercusiones en la motilidad fina a través de las modificaciones en la escritura, una micrografía, como una forma de detectar el umbral para la provocación de

extrapiramidalismos. Considera que sería necesario alcanzar este umbral y que éste estaría asociado a sus efectos psicológicos en lo que llama el síndrome de regulación extrapiramidal psico-cinético.

Cerrando la sesión expuso (Ayd, 1961) una extensa serie de pacientes, con nuevas fenotiazinas para contrastar las diferencias tanto en la eficacia como en los efectos secundarios motores (imagen 24). Defiende la posibilidad de eficacia antipsicótica sin alteraciones extrapiramidales y muestra preocupación por el bajo, pero clínicamente grave, porcentaje de discinesias.

Imagen 24

Extrapiramidalismos de los neurolépticos



(Ayd, 1961)

En otra presentación de este congreso (Lambert y Broussolle, 1961) aportaron un punto de vista diferente frente al planteamiento “parkinsonizante” que dominaba la opinión psicofarmacológica. Ya se disponía de varios antipsicóticos, entre ellos la levomepromazina y la tioridazina, y había realizado

su propuesta clasificatoria en torno a una dimensión sedativa-incisiva⁸⁸, que tenía su paralelismo con otra en la que el riesgo de extrapiramidalismo aumentaba conforme se iba hacia el polo incisivo. Señalaron que a partir de observaciones clínicas y con los diversos antipsicóticos que ya iban disponiendo que, si bien era claro el riesgo de provocar efectos extrapiramidales en el intento de ser eficaces frente a los síntomas psicóticos, esto no era una necesidad insoluble.

Una conclusión similar era alcanzada por (Cole *et al.*, 1964; Cole y Clyde, 1961) tras una revisión de estudios comparando la clorpromazina con tioridazina y flufenazina, negando que la provocación de efectos extrapiramidales fuera precisa para alcanzar el efecto terapéutico. En la misma línea (Goldman, 1961) a partir de la experiencia de una serie de más de cinco mil pacientes tratados con diversos antipsicóticos, considera que los extrapiramidalismos no pueden entenderse como participantes del efecto terapéutico, aportando también el uso de diversos anticolinérgicos con la constatación de su falta de eficacia en la acatisia. Hubo otros autores que criticaron la teoría neuroléptica estricta a partir de observar cómo en muchos pacientes se advertía mejoría sin llegar a provocar extrapiramidalismos o que la corrección de estos no afectaba a la eficacia antipsicótica (Bishop y Gallant, 1965; Brooks, 1956; Cain y Malcolm, 1960; Faurbye *et al.*, 1964; Sharma *et al.*, 1969).

Con estas controversias podríamos decir que la noción más estricta de neuroléptico, con la necesaria provocación de síntomas extrapiramidales, seguiría imponiéndose en la práctica clínica, aunque ya se veían fisuras en este planteamiento.

A pesar de que había datos para plantear dudas y guiar la investigación hacia la búsqueda de antipsicóticos no parkinsonizantes, sería la constatación de

⁸⁸ *Sedatif-incisif*. El término incisivo, aportado por Broussolle (1956) alude a la particular capacidad de ser eficaz frente a los síntomas psicóticos positivos. Se abordará esta clasificación en el apartado al respecto.

las graves y a menudo irreversibles consecuencias de la discinesia tardía (Faurbye *et al.*, 1964) lo que haría plantearse la necesidad de encontrar una alternativa al respecto del monolitismo de la noción de neuroléptico como única vía para tratar las psicosis, alternativas que por entonces no se percibían aún. El concepto de discinesia tardía quedaría firmemente asentado como un efecto secundario diferenciado de los neurolépticos, especialmente los más potentes (incisivos), y quedando claro como un problema más severo de lo que se venía aceptando hasta entonces y levantando un renovado interés sobre las alteraciones motoras, ante la gravedad y cronicidad de la discinesia tardía. (Caroff, 2022; Crane, 1968; Gelman, 1999). Con el resurgir de la clozapina y los antipsicóticos atípicos que le han seguido se ha descrito una tendencia a la disminución de la discinesia tardía, aunque no se puede decir que esta haya desaparecido, pudiendo advertirse casos en los nuevos antipsicóticos (Nguyen *et al.*, 2017; Stegmayer *et al.*, 2018; Tarsy *et al.*, 2011).

Como se ve el panorama de las alteraciones motoras asociadas a los antipsicóticos es más complejo de lo que se podría considerar cuando en la década de los cincuenta se empezaron a describir en la clorpromazina y la reserpina. Se debe considerar una predisposición por parte de la patología psicótica o la constitución del paciente y no todos los efectos secundarios son homogéneos advirtiéndose una gran disparidad en particular entre lo que se ha dado en llamar las formas agudas y crónicas, también entendidas como tardías.

A continuación, se expone una clasificación descriptiva (tabla 2) de la concepción actual de las alteraciones motoras asociadas al uso de antipsicóticos.

Tabla 2*Clasificación de alteraciones motoras en el tratamiento de la esquizofrenia*

Modo de inicio / curso	Agudo		Crónico
Duración de la exposición	<i>Temprana</i>	<i>Intermedia</i>	<i>Tardía</i>
Sindrómico	<i>Distonía aguda</i>	<i>Parkinsonismo, acatisia aguda</i>	<i>Discinesia y acatisia tardía</i>
Relación con el tratamiento	<i>Directa</i>		<i>Indirecta. Diferida</i>

(Owens, 2014).

Por otro lado, el reconocimiento de la ausencia de alteraciones extrapiramidales durante el tratamiento con clozapina y la aparición de lo que se ha venido en llamar antipsicóticos atípicos, ha modificado grandemente estos puntos de vista, por lo que se considera objetivo irrenunciable el disponer de eficacia antipsicótica sin provocar efectos extrapiramidales, ni precisar tratamiento corrector de estos (Kane, 2001) a lo que se le ha llamado la *esencia de atipicidad* (Tandon y Jibson, 2002). El *sine qua non* de las alteraciones motoras asociadas al efecto antipsicótico de (Haase, 1961) no se sostiene como ideal.

Reconociendo que los que se vienen llamando antipsicóticos atípicos presentan menos alteraciones motoras, no se debe obviar que esto no es un absoluto y sí se pueden encontrar estos efectos secundarios, así como diferencias entre ellos. Se ha propuesto una gradación de mayor a menor riesgo de presentación de alteraciones motoras según se sigue para los antipsicóticos atípicos de los que se han llamado de segunda generación: risperidona > olanzapina = ziprasidona > quetiapina > clozapina (Anderson, 2005; Caroff *et al.*, 2002; de Bie, 2015; Divac *et al.*, 2014; Horacek, 2000; Martino *et al.*, 2018; Pierre, 2005; Rummel-Kluge *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2013). De estos estudios se ha señalado en varios de ellos que las diferencias con algunos de los neurolépticos clásicos está sesgada por una dosis elevada de estos últimos y

que en caso de usar las dosis más elevadas de los atípicos estas diferencias son menores en particular para la risperidona (Goldstein, 2000; Tarsy *et al.*, 2002). Puede ser problemático que este menor riesgo de presentar extrapiramidalismos, en un cierto exceso de confianza, esté siendo sobrevalorado en la práctica médica lo que lleva a que no se reconozcan ni se traten los extrapiramidalismos, que, aunque menos presentes, siguen estando y tienen un importante impacto en el abandono de la continuidad del tratamiento, cuando la mayoría de ellos precisan ser mantenidos en el tiempo (Chouinard y Chouinard, 2008; Pringsheim y Barnes, 2018; Weiden, 2007). Los antipsicóticos más recientes, a partir de la segunda década de este siglo, llamados, prosaicamente, de tercera generación mantienen la característica de menores efectos extrapiramidales, aunque las comparaciones son más escasas (Kannarkat *et al.*, 2022) y los fármacos no son homogéneos respecto de los mecanismos de acción.

Aún más, a la clozapina se le ha reconocido la capacidad antidiscinética, o sea, no sólo se considera que no aumenta el riesgo de producir discinesias tardías, sino que además sería capaz de revertirlas cuando otros antipsicóticos las hubieran provocado (Takeuchi *et al.*, 2022; Wong *et al.*, 2022) .

5.9.- Prolactina y neurolépticos.

Resulta interesante señalar la respuesta a prolactina de los neurolépticos, y otros antipsicóticos, ya que es una característica que marca notables diferencias entre varios de estos fármacos y cobra mayor importancia con la orientación del tratamiento antipsicótico hacia largos períodos de mantenimiento, muchos con carácter indefinido, con lo que esto supone para los efectos secundarios que provoca una hiperprolactinemia mantenida en el tiempo.

La prolactina fue identificada en su papel fisiológico de promover la lactación en animales a partir de extractos del lóbulo anterior de la hipófisis (Riddle *et al.*, 1933). Durante mucho tiempo se dudó de que la prolactina humana existiera y resultó difícil diferenciarla de la hormona del crecimiento hasta que con el desarrollo de técnicas de radioinmunoanálisis (Frantz y Kleinberg, 1970) se pudo aislar e identificar en humanos (Friesen y Hwang, 1973). Se planteó la existencia de un factor inhibidor de la prolactina que se acabó concretando en el papel fisiológico de la dopamina (Meites y Clemens, 1972), primordialmente siguiendo la vía tuberoinfundibular y a través de los receptores para dopamina D₂, ejerce un papel inhibidor de la liberación de prolactina (Ben-Jonathan y Hnasko, 2001; Smalstig *et al.*, 1974), de ahí que los antagonistas D₂ eleven la prolactina plasmática. Si bien la dopamina es el principal inhibidor de la prolactina, está además modulada por otras moléculas que suelen actuar como promotores de la liberación de la prolactina tal como la serotonina, el péptido vasoactivo intestinal, la hormona liberadora de tirotropina, los estrógenos, la oxitocina, las taquikininas y los péptidos opiáceos endógenos (Besnard *et al.*, 2014; Karayazi *et al.*, 2021).

Al principio de los neurolépticos no parecía reconocerse la relevancia de la relación entre estos y la elevación de la prolactina, con las manifestaciones en mujeres de amenorrea y galactorrea como aspectos clínicos más inmediatamente reconocibles. Si acaso parecía un dato anecdótico y poco

relevante para la concepción de la idea de neuroléptico, aun cuando se hubiera podido integrar dentro de una idea de acción neuroendocrina a nivel subcortical.

Delay y Deniker no parece que advirtieran los efectos de la hiperprolactinemia relacionada con la idea de neuroléptico, de manera que al principio no hacen mención alguna. Sin embargo, en el *Colloque International sur la Chlorpromazine* de 1955 ya hay una aportación de una serie de pacientes femeninas tratadas con clorpromazina que presentaron en un 36% *colostrum*, de forma reversible tras la suspensión del tratamiento (Overholser, 1956b)⁸⁹, y además la notificación de un caso particular de galactorrea (Ey *et al.*, 1956). Incluso se plantean hipótesis a partir de la amenorrea en comparación con lo apreciado en las secuelas de encefalitis, postulando una acción de la clorpromazina en la región tuberoinfundibular de manera análoga a la acción de virus neurotropos (Letailleur *et al.*, 1956), lo que para la época era una propuesta fisiopatológica de lo más encarrilada.

La galactorrea asociada a la clorpromazina empezó a reflejarse por otros autores en estudios observacionales de series de pacientes, como (Sulman y Winnik, 1956; Winnik y Tennenbaum, 1955) postulando igualmente su efecto en la región hipotalámica.

Por su parte, el equipo del Hôpital de Sainte Anne, en el *II^e Congrès International de Psychiatrie* de Zúrich (1957), aun reconociendo en algún caso la presencia de galactorrea y amenorrea en pacientes tratadas con reserpina y clorpromazina, no les dieron especial importancia clínica a estos síntomas, ni realizaron consideraciones fisiopatológicas sobre el particular, aunque postularon de forma general su acción sobre los núcleos grises de la base cerebral (Deniker, 1957). Esta visión la mantienen en su tratado *Méthodes Chimiothérapiques en Psychiatrie* (J. Delay y Deniker, 1961b), cuando se

⁸⁹ Lo cierto es que no da el número absoluto de casos y en una publicación de ese mismo año afirma que la galactorrea se da en un número pequeño de casos y sin alteraciones menstruales (Overholser, 1956a).

disponían de más fármacos antipsicóticos, y en particular el haloperidol que revelaría una potente capacidad para elevar la prolactina (Dickerman *et al.*, 1972). Más adelante se ve que no le acaban de dar un valor específico a la presentación de amenorrea y galactorrea con la administración de neurolépticos, ya que, transcurridos más años de experiencia, no reconocen un aspecto neuroendocrino dentro de las acciones subcorticales de la conceptualización de los neurolépticos (Deniker, 1969).

La difusión del uso de los neurolépticos en la década de los sesenta hizo que hubiera cada vez más notificaciones de casos de clínica de hiperprolactinemia. De hecho, en las revisiones endocrinológicas empezó a incorporarse a los neurolépticos como causa de galactorrea y amenorrea en mujeres y de ginecomastia en varones (Wenner, 1967).

En la década de los setenta, los avances del grupo de Friesen (Montreal y Oxford), permitieron la identificación de la prolactina en humanos (1972), y el de Clemens (Indianapolis), a la búsqueda del factor inhibidor de la prolactina, promovieron la investigación en pacientes sometidos a tratamiento antipsicótico (Beumont, Corker, *et al.*, 1974; Beumont *et al.*, 1972; Beumont, Gelder, *et al.*, 1974), ligándose la capacidad de estimular la prolactina a la capacidad de bloquear la dopamina (Clemens, Smalstig, *et al.*, 1974). Se empezó a plantear el tratamiento corrector con alcaloides ergóticos desde el uso clínico empírico (Besser *et al.*, 1972; Beumont *et al.*, 1975; Clemens, Shaar, *et al.*, 1974; Floss *et al.*, 1973), estableciéndose un mecanismo de acción dopaminérgico (Clemens *et al.*, 1975) para la inhibición de la liberación de la prolactina. Una revisión a propósito del desarrollo de la hiperprolactinemia como una entidad bien definida en relación con los neurolépticos se puede consultar, de entre numerosos trabajos, en (Cookson *et al.*, 2012; Inder y Castle, 2011; Kohen y Wildgust, 2008; Mittal *et al.*, 2018).

La hiperprolactinemia asociada al uso de antipsicóticos se da en alrededor de un 50%-70% de los pacientes según las series estudiadas, más en mujeres que hombres. Las dosis elevadas y prolongadas de antipsicóticos elevan más la prolactina. Provoca amenorrea, galactorrea, disfunciones sexuales y preocupa cómo pueda influir en el desarrollo de osteoporosis y como factor de riesgo para tumores pituitarios y mamarios, recomendándose una vigilancia periódica de los niveles de prolactina plasmática (Bostwick *et al.*, 2008; Byerly *et al.*, 2007; Citrome, 2008; Cookson *et al.*, 2012; Glocker *et al.*, 2021; Haddad y Wieck, 2004; Just, 2015; Montejo *et al.*, 2017). El uso de antipsicóticos de depósito intramuscular pone de manifiesto la importancia del problema de hiperprolactinemia detectándose en al menos un 50% de los pacientes bajo tratamiento con risperidona y paliperidona en sus diferentes presentaciones de depósito prolongado (Bonete *et al.*, 2019).

Como se ha visto, la hiperprolactinemia secundaria a neurolépticos se consideró al principio anecdótica y no es hasta la década de los setenta en la que se le presta más atención, con el empuje decisivo de la investigación neuroendocrina de la época. Se llegó a considerar una correlación entre el efecto antipsicótico y la elevación de la prolactina plasmática (Meltzer y Fang, 1976; Öhman y Axelsson, 1978; Rubin y Hays, 1980; Siris *et al.*, 1978) de una manera análoga a como se había realizado con las alteraciones extrapiramidales, pero los resultados de la clozapina hicieron desestimar esta idea como absoluta, abriendo a su vez el campo investigador para mecanismos de acción distintos de los que se postulaban para fenotiazinas y butirofenonas (Kane *et al.*, 1981; Lal *et al.*, 1982). Cuando se ha intentado delimitar el concepto de antipsicótico atípico, la respuesta de la prolactina si ha sido tomada en consideración como uno de los factores diferenciadores, de manera que los antipsicóticos atípicos, con la clozapina⁹⁰ como arquetipo, no elevarían, o si acaso mínimamente, la prolactina, mientras que los neurolépticos clásicos (Meltzer *et al.*, 1979) sí que elevarían la prolactina como se había podido apreciar en su empleo clínico (Goldstein, 2000).

⁹⁰ La clozapina produce un pico de prolactina en la administración aguda, que disminuye conforme se mantiene su administración.

Con todo esto, hay marcadas diferencias en algunos antipsicóticos, aún dentro de los modernos “atípicos”. Según se concluye en una serie de recientes metaanálisis (Huhn *et al.*, 2019; Kishimoto *et al.*, 2019; Krøigaard *et al.*, 2022; Zhu *et al.*, 2021) las benzamidas sustituidas (sulpirida, amisulprida), la risperidona y la paliperidona resultan particularmente prolactogénicas, mientras que clozapina, aripiprazol, quetiapina y cariprazina presentan el efecto contrario aplicándoles el término ahorradores de prolactina (Peuskens *et al.*, 2014). A esto se ha acudido cuando se plantea la indicación preferente de aripiprazol como remedio corrector de la hiperprolactinemia secundaria a otros fármacos antipsicóticos (Besag *et al.*, 2021; Labad *et al.*, 2020; Lu *et al.*, 2022; Rusgis *et al.*, 2021), quedando otras opciones (cabergolina, bromocriptina, metformina y una serie de extractos vegetales) para una segunda línea al no haber demostrado diferencias en eficacia y estar menos contrastados con estudios controlados. Además, los psiquiatras están más familiarizados con el aripiprazol del que no esperan pueda provocar un empeoramiento de los síntomas psicóticos, no como lo que podría ocurrir con los agonistas dopaminérgicos.

La diversidad de antipsicóticos de la que disponemos muestra también una dispersión en la respuesta de la prolactina, descartándose la idea de la relación de linealidad con la eficacia clínica. En la actualidad la tendencia es desarrollar fármacos antipsicóticos desprovistos, o con mínima capacidad, de elevación de la prolactina.

Como se ve, la importancia de la hiperprolactinemia con relación a los antipsicóticos nos lleva a considerar que debería ser recogida en la definición de neuroléptico, si se nos permite esta corrección, sin que por eso sea muestra de un exceso de osadía.

5.10.- Modelos animales en la investigación de antipsicóticos.

La nosología de la esquizofrenia no es una idea definitivamente acabada. Kraepelin pretendió poder establecer una unidad clínica en torno a la psicopatología, anatomopatológica y fisiopatológica, pero no pudiendo esclarecer los fundamentos patológicos de las psicosis se debió limitar a observar la clínica y su evolución, caracterizando a la *dementia praecox* por el curso deteriorante y estableciendo que una misma evolución se sustentaría en una misma anatomía patológica y fisiopatología (Kendler, 2021). Hoy en día esto está por ver, de manera que somos más capaces de aplicar el diagnóstico de esquizofrenia que de definir la enfermedad⁹¹, ilustrando la dificultad de poder disponer de un modelo válido de su patología. Desde la farmacología experimental se han intentado definir modelos en animales que pretenden replicar la esquizofrenia, si no totalmente, al menos en algunos de sus aspectos clínicos, especialmente los síntomas positivos. Los modelos animales son constructos farmacológicos que pretenden ser útiles en la selección y evaluación de fármacos. Para ello se asume el principio de isomorfismo farmacológico en el que se esperan resultados similares entre diversas especies animales usadas en experimentación y el ser humano (Matthysse, 1986), planteamiento que ya desde el principio se reconoció como sometido a un cierto grado de arbitrariedad y falta de exhaustividad, al no poder pretender que con un único modelo se pudieran esclarecer todas las dimensiones de la esquizofrenia, más aun asumiendo las distancias entre el psiquismo de los seres humanos y animales de experimentación. Ya se ha visto en la historia de la clorpromazina cómo se suele proceder a la síntesis de numerosas moléculas que hay que seleccionar en la fase preclínica, tanto en cuanto eficacia como en efectos secundarios, y que tras ensayar en animales se obtienen resultados que incluso no se esperaban tal como ocurrió con el haloperidol. Esperar estar en disposición de un modelo animal en el que se replique lo que es la esquizofrenia para humanos no está a nuestro alcance y lo que se hace es contrastar parcialmente un conjunto de

⁹¹ O bien enfermedades, en una concepción de diversas categorías, o parte de una psicosis única sin límites con otros procesos morbosos según un continuo. Este debate desborda nuestras intenciones y queda apuntado nada más.

síntomas que no llega a toda la patología. Véase una serie de revisiones sobre el particular (Arnt, 2000; Ayyar y Ravinder, 2022; Białoń y Wasik, 2022; Castagné *et al.*, 2009; B. Ellenbroek y Cools, 2000a; Gobira *et al.*, 2013; C. Jones *et al.*, 2011; Lazar *et al.*, 2011; Peleg-Raibstein *et al.*, 2012; Porsolt *et al.*, 2010; Winship *et al.*, 2019).

Al principio se partía del efecto en animales “sanos” según un modelo fisiológico, extraído principalmente de las experiencias con monoaminas y acetilcolina en el estudio del sistema vegetativo, véase la vida instintiva (sueño, alimentación, reproducción), constantes fisiológicas, la motilidad y la respuesta a estímulos dolorosos. También se dispuso de animales a los que se había establecido un reflejo condicionado según los modelos de Pavlov⁹²; en la actualidad esto se realiza mediante un condicionamiento evitativo de un estímulo aversivo, de manera que en caso de que el tratamiento fuera antipsicótico el animal de experimentación no mostraría una conducta de evitación a un estímulo aversivo a la que previamente había resultado condicionada (Wadenberg, 2010). Siguiendo el planteamiento del condicionamiento también se entrena a ratas a responder comparativamente pulsando una palanca en caso de que se administrara un antipsicótico u otro (haloperidol y clozapina, por ejemplo); al darle otro antipsicótico si el animal pulsaba la palanca de haloperidol o clozapina, si discriminaba, es que el fármaco administrado resultaría más similar al de la palanca correspondiente (Porter *et al.*, 2018; Porter y Prus, 2009; Stewart, 1962).

Posteriormente se introdujo el modelo de un fármaco que pretende reproducir alguno de los síntomas de la esquizofrenia (véase la sección de haloperidol y anfetaminas) y entonces se administraba el fármaco a probar para verificar si revertía los efectos previamente provocados. Conforme asienta el concepto de neuroléptico y la hipótesis dopaminérgica, los estudios se dirigen hacia la detección de extrapiramidalismos (al principio como indicador de eficacia antipsicótica y después para establecer el riesgo de efectos secundarios

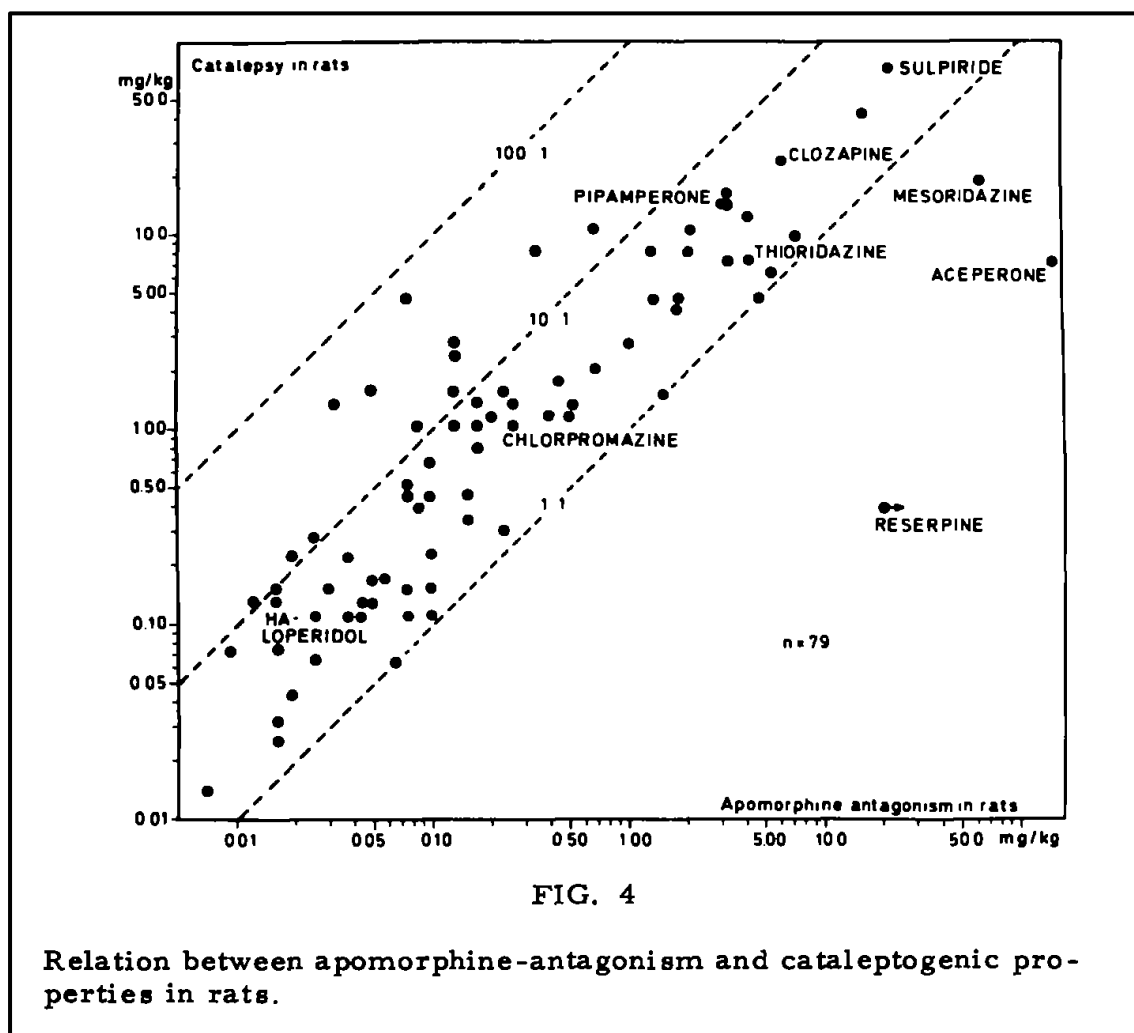
⁹² Pavlov recibió el Nobel de medicina en 1904 por sus trabajos a propósito del reflejo condicionado y la digestión en perros. Esto fundamentó la corriente conductista de pensamiento psicológico, planteando el modelo de neurosis experimental (Paré, 1990).

motores) y la capacidad de revertir los efectos de los dopaminérgicos (apomorfina, anfetamina). Ya se ha visto que la escuela de Janssen desarrolló y perfeccionó ampliamente este proceder (Janssen *et al.*, 1965, 1967). Serían la provocación de hipermotilidad y estereotipias motoras por anfetamina (inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y la dopamina) y apomorfina (agonista dopaminérgico). Los animales tienden a presentar aumento de la movilidad en círculos, a trepar por una cuerda (Protais *et al.*, 1976), a presentar repetidos bostezos (Barghon *et al.*, 1981) y a dosis más elevadas a inducir el vómito (Niemegeers, 1971). Todos los antipsicóticos revierten la hipermotilidad pero en las estereotipias hay diferencias de manera que la clozapina (Pycock *et al.*, 1975) y la amisulprida (Protais *et al.*, 1985) resultan menos potentes en revertir este efecto.

Ya se ha dejado apuntado que la detección de extrapiramidalismos tiene que ver con discriminar eficacia y efectos secundarios. Esto se ha hecho sobre todo apreciando la capacidad del fármaco para provocar catalepsia, inmovilidad rígida, que ha sido asociada a la potencia para bloquear los receptores D₂ (Arnt, 1982). La excepción sería la clozapina que no induce catalepsia (Arnt, 1983; Crocker y Hemsley, 2001; Kapur *et al.*, 2000). Otros fármacos con perfil clínico de extrapiramidalismos favorable producen catalepsia a las dosis más elevadas tal como la amisulprida (Perrault *et al.*, 1997) o el aripiprazol (Nordquist *et al.*, 2008). La provocación de catalepsia en roedores ha dado lugar a varias versiones como por ejemplo el test de la pata (Ellenbroek *et al.*, 1987) que consideran capaz de diferenciar la clozapina de otros antipsicóticos. Frente a esto el estudio clásico (Niemegeers y Janssen, 1979) que describen capacidad de todos los antipsicóticos antagonistas de la dopamina para provocar catalepsia (imagen 25), aunque claramente en el rango más elevado, del orden de diez veces la dosis que antagoniza la hipermotilidad de la apomorfina, para fármacos como la clozapina, el sulpirida o la tioridazina.

Imagen 25

Catalepsia en ratas y antagonismo dopaminérgico



(Niemegeers y Janssen, 1979)

También se puede valorar la capacidad de provocar distonías en la administración aguda en monos capuchinos (*Cebus*) como especie próxima al ser humano y por tanto esperando que los resultados sean más extrapolables (Casey, 1996). Sin embargo, la investigación con primates es más compleja en cuanto a intendencia frente al manejo de roedores de laboratorio, lo que hace que sea menos disponible.

Para establecer un perfil de efectos secundarios también han sido valorados aspectos como la alimentación, el peso, el sueño, la actividad sexual

y, lo que más nos interesa, la prolactina (Bowden *et al.*, 1992; Hayashi y Tadokoro, 1984; Hays *et al.*, 1980; Kakigi *et al.*, 1992).

El agotamiento del modelo de la dopamina con su falta de exhaustividad, en particular para explicar los síntomas negativos de la esquizofrenia y la observación de las psicosis tóxicas provocadas por el abuso de sustancias ha propiciado la incorporación de otros modelos como los derivados de los modelos glutamatérgicos, inhibidores de los receptores glutamatérgicos NMDA, véase la fenciclidina, ketamina y dizocilpina (Kruse y Bustillo, 2022; Kusljic *et al.*, 2022). Estos compuestos, al bloquear a los receptores NMDA, estimulan la liberación de dopamina, activando así la vía mesolímbica⁹³. Su administración en roedores produce una conducta de hiperlocomoción, mediada posiblemente por el exceso de dopamina, por lo que se relaciona a esta conducta con los síntomas psicóticos de la esquizofrenia. La administración de antipsicóticos revierte esta conducta de hiperlocomoción y nos daría un indicio de eficacia antipsicótica en humanos. Se han tratado otros aspectos de la esquizofrenia según este modelo glutamatérgico. Hay pruebas fisiológicas como el modelo de inhibición por prepulso, en el que un estímulo acústico de baja intensidad se presenta 30-500 ms previo a otro de alta intensidad (pulso) lo que produce una atenuación del reflejo de la respuesta de sobresalto (García-Sánchez *et al.*, 2011; Koch, 2013; Kumari y Sharma, 2002; Swerdlow y Light, 2016). En humanos, los sujetos sanos son capaces de discriminar los sonidos y por lo general la respuesta de sobresalto (inducida por el estímulo de alta intensidad) es significativamente menor cuando previamente se presenta el estímulo prepulso de baja intensidad. En pacientes con esquizofrenia se observa que la respuesta de sobresalto es similar con el estímulo de baja intensidad que, sin él, por lo que se propone que los pacientes con esquizofrenia no son capaces de filtrar y discriminar estos estímulos. Esto mismo ocurre en roedores a los que se les administra anfetaminas, fenciclidina o ketamina, y los fármacos antipsicóticos logran revertir este efecto. Otro aspecto relacionado es la sociabilidad y la memoria, de manera

⁹³ De forma un tanto simplista, pero haciendo un balance global, se podría plantear un equilibrio cerebral entre los sistemas glutamatérgicos excitadores y los GABAérgicos inhibidores. El estudio de este último no ha rendido en el desarrollo de fármacos antipsicóticos y ha quedado limitado en cuanto a la selección preclínica de estos fármacos (Zhang *et al.*, 2021).

que los efectos perturbadores por antagonistas NMDA son restablecidos con la administración de antipsicóticos (Wu *et al.*, 2021). Como se ve este modelo ha sido empleado preferentemente dirigido a la búsqueda de eficacia antipsicótica. De la observación clínica de la intoxicación por fenciclidina se ha estimado que no solo provocan síntomas equiparables a los positivos de la esquizofrenia sino también a los negativos (Meltzer *et al.*, 2013; Neill *et al.*, 2010), aunque esto no ha permitido poder seleccionar específicamente fármacos antipsicóticos frente a los síntomas negativos.

Los modelos en animales aplicados a la esquizofrenia son mucho más extensos y no sólo se aplican a la selección de fármacos, sino también a propuestas de investigación básica. Cómo se afecta la memoria, estudios electrofisiológicos de áreas límbicas y área tegmental ventral, modelos genéticos con el desarrollo de animales carentes de un gen (*knock-out*) para receptores, transportadores o metabolizadores de dopamina, glutamato, GABA u otros factores neurotrópicos que desarrollan conductas consideradas fenotípicamente similares a las de la esquizofrenia y cuya mejoría predeciría la eficacia del fármaco antipsicótico (Arnt *et al.*, 1997; O'Tuathaigh *et al.*, 2014; van den Buuse, 2010). Modelos anatómicos de lesión en hipocampo ventral, núcleo *accumbens* (Schremmer *et al.*, 1990) o corteza entorrinal en animales inmaduros, intentando seguir el planteamiento de neurodesarrollo anómalo que se postula en la esquizofrenia, y adultos, que se corregirían con la administración de antipsicóticos. Siguiendo el planteamiento del neurodesarrollo se ha intentado imitar un proceso inflamatorio en el desarrollo embrionario como cree que podría actuar el estrés fetal debido a infecciones víricas y otras agresiones. Además, existe una importante línea de investigación en células *in vitro*, pero esto se aleja del debate a propósito de lo que es un antipsicótico atípico frente a un neuroléptico, a modo de ejemplo se puede citar (Dubonyte *et al.*, 2022).

No hay una uniformidad de respuesta de los diversos fármacos a los diferentes ensayos a los que se les someten, siendo estas respuestas dispares, haciendo de hecho al grupo de lo que se ha venido en llamar antipsicóticos

atípicos más heterogéneo de lo que la denominación, y la categoría que se le supone, se podría esperar (Geyer y Ellenbroek, 2003).

De los expuestos nos van a interesar más los modelos que suponen estados hiperdopaminérgicos expresados a través de la locomoción excesiva, la provocación de efectos extrapiramidales y la detección de elevación de la prolactina. Estos han sostenido durante largo tiempo el modelo antidopaminérgico y neuroléptico de los antipsicóticos.

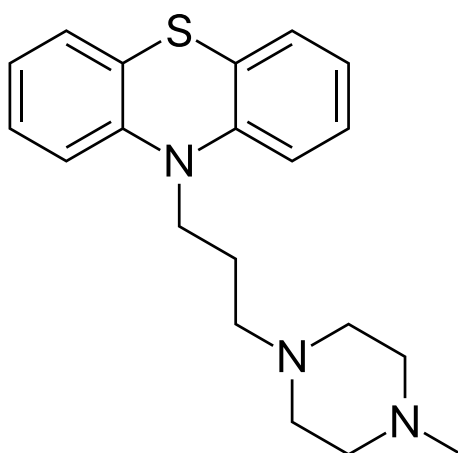
5.11.- Clozapina.

El descubrimiento de la clozapina resulta de una combinación de paradojas, suerte e incidentes desafortunados. Se puede decir que tuvo dos descubrimientos el de su síntesis y el de su recuperación para la terapéutica tras constatar la particular eficacia antipsicótica después de haber sido retirada por agranulocitosis (Hippius, 1989, 1999). La paradoja resulta de que siendo un fármaco “viejo” se constituye en paradigma de lo que serían los antipsicóticos nuevos, a los que marcaría el rumbo de la agenda investigadora. El gran hito es liquidar la teoría del *sine qua non*, el paradigma neuroléptico (Elizondo, 2008), constituyendo una verdadera, esta vez sí, revolución copernicana, de manera que un único caso que no sigue el paradigma neuroléptico es suficiente para invalidarlo. Puede haber eficacia frente a síntomas psicóticos positivos, de hecho, será particularmente más eficaz, sin que tengan que inducirse efectos extrapiramidales. De esto se puede entender que la clozapina es un antipsicótico que no es neuroléptico, aunque el término que ha triunfado ha sido el de antipsicótico atípico. A partir de la década de los noventa los antipsicóticos que han surgido han tenido a la clozapina como polar de su orientación, y se les ha nominado como antipsicóticos atípicos, pero no pareciera que se puede afirmar que han logrado tener su eficacia, sin la carencia de efectos extrapiramidales, estando, como no podría ser de otra manera, desprovistos de agranulocitosis. A partir de los noventa, aplicado a los antipsicóticos que iban surgiendo, el término antipsicótico atípico llevaba implícito que se estaba usando como una manera de decir que se comportaba como la clozapina. Más o menos, se podría decir que el término antipsicótico atípico se había convertido en un sello de calidad, de manera que el nombre, la marca, habría triunfado por encima del concepto que pretende ilustrar, de forma parecida a lo que había ocurrido con el término neuroléptico⁹⁴.

⁹⁴ En psiquiatría, posiblemente más que en otras ramas del saber, hay una fascinación por el poder de la palabra, del término científico creado como una clave del saber, que resulta más que llamativo, de resonancias cabalísticas, un arcano revelado, y que, en algunos casos apela a lo irracional del proceder científico, dando este asunto para otra memoria. La expresión de Wittgenstein (1921) “*Los límites de mi lenguaje significan los límites de mi mundo.*”, resulta de lo más apropiado en este asunto (Wittgenstein, 2003).

La clozapina es el primer fármaco del grupo de las dibenzoxazepinas. El laboratorio Wander AG, del cantón de Berna, se dedicó a la búsqueda de compuestos tricíclicos con actividad antidepresiva siguiendo el esquema de la imipramina (1958). En esto se guiaron por las ideas de Bente que pretendía un método de discriminación entre moléculas tricíclicas para decidir si resultaban antipsicóticas o antidepresivas en función del ángulo que conformaban los ciclos, de manera que si era plano la molécula resultaría antipsicótica y si era agudo o alguno de los ciclos estaba rotado resultaría antidepresiva (Hippius, 1989). También estuvieron influidos por la experiencia con la perazina, una fenotiazina piperazínica comercializada desde 1957 en el ámbito de la Alemania Occidental, de la que los clínicos tuvieron la impresión de que presentaba menos alteraciones extrapiramidales (Healy, 1996); les pareció que se abría un camino de investigación fuera de seguir la ortodoxia neuroléptica que el prestigio de Delay, Deniker y Janssen indicaba.

Imagen 26
Perazina



El planteamiento de los ángulos de los anillos era erróneo, pero se encontraron con una serie de moléculas que esperaban fueran antidepresivas que revelaban actividad antipsicótica, especialmente a partir de un potente efecto inhibitor de la movilidad espontánea sin catalepsia y la elevación del umbral para el dolor en animales de experimentación, de entre las cuáles fue seleccionada el HF-1854, al que llamaron clozapina (1959), por los químicos Hünziker, Schmutz y Eichenberger (Bangen, 1992). A la clozapina se la llegó a

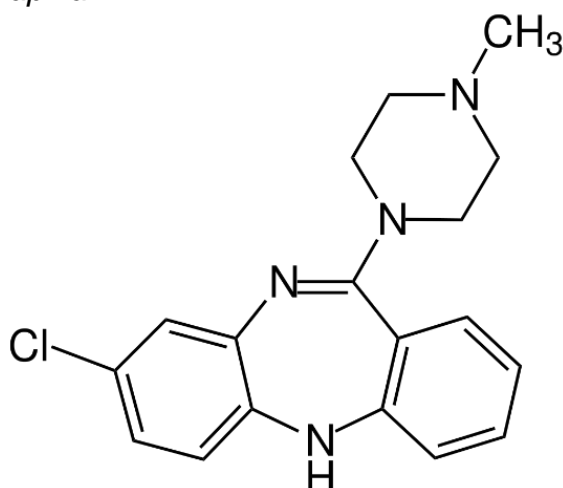
definir como un antidepresivo tricíclico con propiedades neurolépticas. En el test de apomorfina la clozapina antagonizaba la tendencia a trepar por una cuerda, pero no hizo esto en los movimientos estereotipados. Les llamó la atención que a pesar de esto no se advertía catalepsia en los animales de experimentación (Bartholini *et al.*, 1972). El plan original de investigación estaba equivocado y la serendipia, si se está espabilado, se vuelve a mostrar como el torrente acaba encontrando el cauce del río (Gründer *et al.*, 2009; López-Muñoz y Álamo, 2015).

A lo largo de los años sesenta se realizó el desarrollo clínico de la clozapina. Los primeros ensayos realizados en Berna por Heimann (1961) no fueron favorables, posiblemente por infradosificación. Se siguió intentando a dosis más elevadas de manera que se colaboró con Deniker y Simon en París (1964), que tuvieron una mala experiencia ya que de diez pacientes fallecieron cuatro; nunca habían visto nada tan adverso y esto marcó su rechazo posterior a la clozapina (Healy, 2000a). Se ensayó en Viena con resultados favorables (Gross y Langner, 1966) y tras la realización de un estudio controlado en Zúrich (Angst, Bente, *et al.*, 1971; Angst, Jaenicke, *et al.*, 1971) el laboratorio Wander AG, que había sido comprado por Sandoz para la época (1967), procede a la comercialización de la clozapina bajo la marca Leponex y Clozaril en 1972 (Crilly, 2007; McKenna y Bailey, 1993). Tuvieron que superar recelos por la falta de efectos extrapiramidales, ya que se seguía mayoritariamente el planteamiento neuroléptico; a ello fueron animados por (Stille y Hippus, 1971), que defendían que la clozapina resultaba un fármaco único⁹⁵ tanto química como clínicamente, para pasar por encima del paradigma neuroléptico⁹⁶. La comercialización y la experiencia que se fue adquiriendo empezaron a impactar en la comunidad científica, tanto es así que se plantearon dudas a propósito de la exclusividad del modelo antagonista D₂ de los neurolépticos (Bürki *et al.*, 1975).

⁹⁵ Hoy en día se usaría el anglicismo *first-in-class*, primero en su categoría, una novedad farmacológica.

⁹⁶ Plantearon que la clozapina se trataba de un antipsicótico sin propiedades neurolépticas lo que enfrentaba frontalmente el paradigma dominante.

Imagen 27
Clozapina



Tras la comunicación de dieciocho casos de agranulocitosis, con nueve fallecimientos, en Finlandia (Idänpään-Heikkilä *et al.*, 1975, 1977) se acabó suspendiendo la comercialización de la clozapina, en lo que parecía el final de la carrera de este fármaco.

Convencidos de la particular eficacia de la clozapina, un grupo de psiquiatras suizos y alemanes capitaneados por Hippus realizaron una campaña para poder disponer de la clozapina (Healy, 1996) y lograron convencer a la Sandoz para que mantuviera la clozapina que, aunque con limitaciones, se siguió empleando en Europa en particular en pacientes especialmente graves o que habían presentado discinesia tardía (Gerlach *et al.*, 1989; Gerlach y Casey, 1988). En el ámbito norteamericano había una cierta parálisis en la investigación de antipsicóticos debido a la preocupación por no poder evitar la discinesia tardía. Al tener noticias de la clozapina y su peculiar eficacia en la discinesia tardía, Kline, desde Nueva York, le pidió a Angst, en Zúrich, que le proporcionara la clozapina para poder ensayarla; esta línea de trabajo sería la que siguió Kane, como veremos, aunque no fueron los únicos en EE. UU. en trabajar y describir las peculiares características de la clozapina (Gelenberg y Doller, 1979; Shopsin *et al.*, 1979). Incluso en el ámbito soviético del momento, se llevó a cabo un estudio internacional multicéntrico (Panteleeva *et al.*, 1987) que no trascendió mucho, a pesar de sus resultados favorables, por la situación política.

El resurgir de la clozapina aconteció con el ensayo controlado frente a clorpromazina en pacientes afectos de esquizofrenia que habían resultado resistentes al tratamiento neuroléptico previo (Kane *et al.*, 1988)⁹⁷. Este fue el motivo para que la FDA norteamericana (1990) aprobara la clozapina para pacientes con esquizofrenia resistentes al menos a dos tratamientos antipsicóticos con un programa de control hematológico⁹⁸. A partir de esto, todos los laboratorios tenían claro que debían tener un antipsicótico que siguiera la estela de la clozapina, sin la discrasia sanguínea. Se había proclamado la nueva era de los antipsicóticos atípicos, frente a los antiguos neurolépticos clásicos (a más de uno le faltó decir anticuados). Luego se verá que la cosa no fue tanto así para todos estos sucesores, estos pretendientes de Penélope.

El devenir de la clozapina chocó con los padres fundadores de los neurolépticos. Delay y Deniker rechazaron el uso de clozapina, en parte por la mala experiencia del ensayo de 1964, y ya que al no provocar efectos extrapiramidales pensaron, según su concepto de neuroléptico, que no tendría efectos antipsicóticos, si acaso lo asemejaban a los antipsicóticos sedativos que tenían menos extrapiramidalismos (Olie, 2016). Por su parte, Paul Janssen no acabó de considerar a la clozapina como un antipsicótico tan especial, si acaso, igual que los franceses, consideraba que sus características se deberían a su marcado perfil sedativo, mostrándose ciertamente dramático sobre el particular: *La clozapina ha creado una enorme cantidad de confusión, enorme. Ha hecho retroceder a la psiquiatría, creo, que una década o dos.*⁹⁹ (Healy, 1998b).

Hippius explica cómo tuvo que convencer a Sandoz de la utilidad de la clozapina frente a los argumentos de la empresa que seguía la línea neuroléptica de pensamiento de Janssen (Healy, 1996). Las diferencias entre Janssen y

⁹⁷ Se debe recordar que el estudio fue dirigido por Kane y Meltzer, pero este firmó como último autor. Ambos dos trabajaron para recuperar el uso clínico de la clozapina y aunaron sus esfuerzos en el ensayo promovido por Sandoz. Este trabajo es conocido como *Study 30*.

⁹⁸ Las autoridades sanitarias europeas hicieron otro tanto a principios de la década de los noventa (en España en 1993) y es el único antipsicótico para el que se ha reconocido la indicación en pacientes resistentes al tratamiento antipsicótico.

⁹⁹ *Clozapine has created an enormous amount of confusion, enormous. It has set psychiatry back, I believe, for a decade or two.*

Hippius eran notorias y bien divulgadas en los foros psicofarmacológicos de la época¹⁰⁰.

No parece que la psicofarmacología estuviera preparada para un cambio de paradigma, para la aparición de un inesperado cisne negro¹⁰¹. Ya hemos señalado la posibilidad de que algún antipsicótico que no pasó el reto de ser neuroléptico esté archivado sin más.

La recuperación de la clozapina permitió que se observara y se acreditara su carencia de efectos extrapiramidales en la práctica clínica (Casey, 1989; Meltzer y Luchins, 1984). Se defiende que lo que más acabó atrayendo a Sandoz para seguir investigando sobre la clozapina y propiciar su relanzamiento fueron las observaciones sobre los favorables efectos a propósito de la discinesia tardía (Healy, 2004) y así evitar la posibilidad de demandas por efectos secundarios irresolubles y crónicos (Gelman, 1999). También se pudo apreciar la no elevación de la prolactina en el tratamiento con clozapina (Meltzer *et al.*, 1979). De su uso clínico y la experimentación animal se empezó a aplicar el término atípico y se planteó la hipótesis de una acción preferencial en el sistema límbico, en el que tendría acción antipsicótica, frente al sistema nigroestriatal, en el que se daría la provocación de extrapiramidalismos (Coward *et al.*, 1989).

En la búsqueda de causas de la atipicidad de la clozapina, los estudios revelaron que la curva de ocupación de receptores D₂ para la clozapina es más baja que para el resto de antipsicóticos (Gründer *et al.*, 2006) (imagen 28). A la quetiapina le ocurre otro tanto (Lako *et al.*, 2013) y no alcanza a comportarse

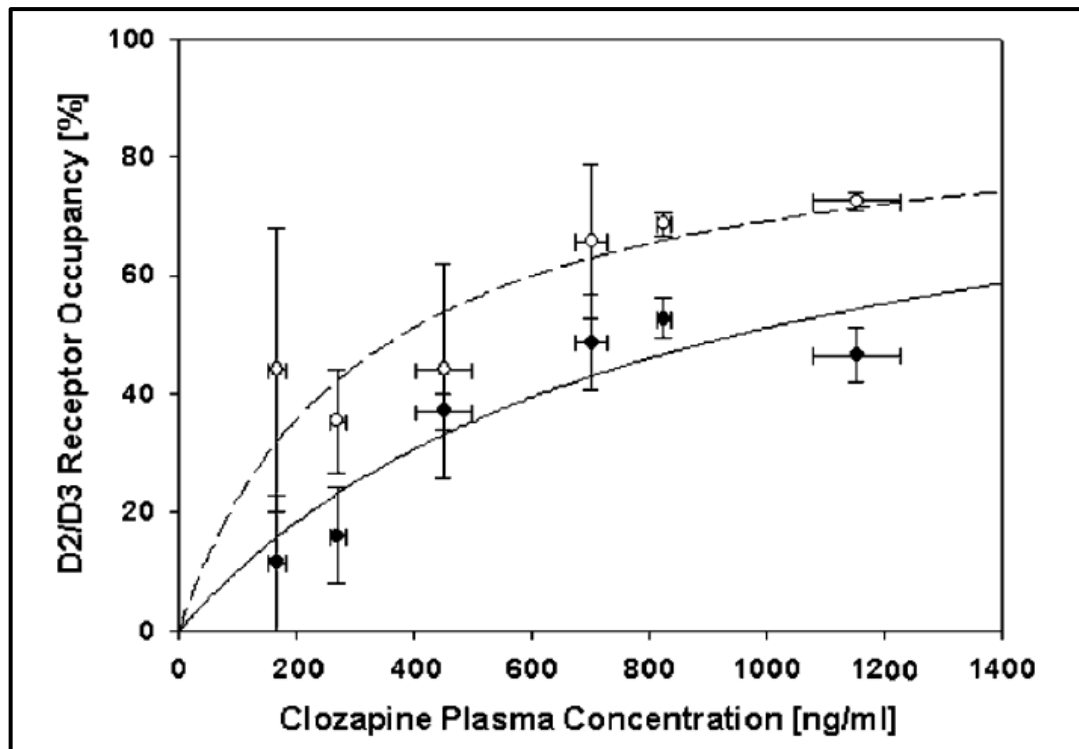
¹⁰⁰ Hippius polemizaría con Janssen sobre el asunto llegando a decir que durante años cruzaron apuestas al respecto (Healy, 1996).

¹⁰¹ Delay, y la mayoría de la psiquiatría había hecho un razonamiento inductivo a la manera de Francis Bacon (1620). Se extrae una conclusión de una sucesión de asociaciones, aparentemente estables en el tiempo. David Hume (1740) objetó contra esto ilustrándolo con el descubrimiento de cisnes negros en Australia (1667), cosa que nadie esperaba. La expresión se remonta al poeta romano Juvenal (s. II): ... *rara avis in terris nigroque simillima cygno* (... pájaro raro sobre la tierra y bastante similar a un cisne negro), para indicar un asunto de señalada rareza, ya que para los romanos todos los cisnes, por inducción, eran blancos (Hakan, 2022).

clínicamente como la clozapina, así que algo más deberá haber tras su perfil clínico.

Imagen 28

Ocupación de receptores de dopamina por clozapina



(Gründer *et al.*, 2006). La línea discontinua es para el córtex temporal inferior y la continua para el putamen

La clozapina presenta más características particulares. Se le ha reconocido el bajo riesgo de provocar discinesia tardía y no sólo eso sino además ser capaz de mejorar la discinesia tardía provocada por otros antipsicóticos (Wong *et al.*, 2022). Además, se le ha reconocido una particular eficacia frente al suicidio en pacientes con esquizofrenia (Masdrakis y Baldwin, 2023).

Por otra parte, pareciera que el riesgo de agranulocitosis no desborda globalmente los beneficios. Se puede pensar como reflejo de esto el que el Ministerio de Sanidad dejara de establecer como obligatorio el remitir los

controles hematológicos a la Agencia del medicamento y productos sanitarios (2017), sin que por esto no se deban de seguir practicando según *lex artis* médica. El riesgo de mortalidad por agranulocitosis asociado a la clozapina sería de un 0.013% (Myles *et al.*, 2018); hay pues, que ponderar los riesgos de tratar y los de no tratar en unos pacientes afectados por los padecimientos esquizofrénicos más graves y con menores oportunidades farmacológicas de tratamiento. No por todo esto deja de ser un fármaco con otros efectos secundarios importantes, véase la sedación, miocarditis, la bajada del umbral convulsivo, el síndrome metabólico, el estreñimiento o la sialorrea como los más relevantes (Gurrera *et al.*, 2022). La clozapina no es, pues, un fármaco “bonito”.

Si dijéramos que la clozapina es el epígono de la noción de antipsicótico atípico, podríamos afirmar que esa cumbre no ha sido aún coronada por ningún otro fármaco. Es un antipsicótico de eficacia superior (Citrome, 2012; Mizuno *et al.*, 2020; Wagner *et al.*, 2021), desprovisto de extrapiramidalismos y elevación de la prolactina. Echando a la vista atrás, a la definición de neuroléptico de 1957, no parece muy oportuno aplicársela. La clozapina se convirtió pues en el Santo Grial de la psicofarmacología antipsicótica, bajo la nominación de antipsicótico atípico. Veremos como el concepto clínico de antipsicótico atípico acaba yendo de la definición farmacológica a la generalización, a la vulgarización casi.

No debemos dejar de recordar que la clozapina es otro de los antipsicóticos esenciales según el listado de la OMS (WHO, 2021).

5.12.- Otros neurolépticos.

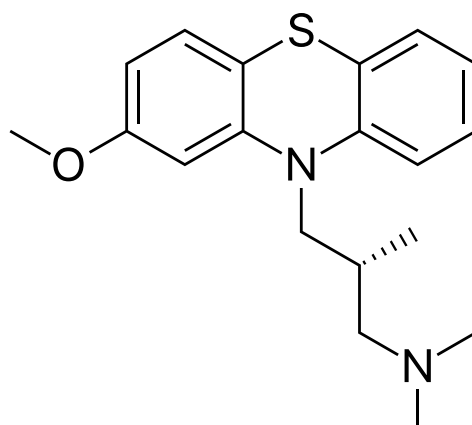
Tratar de todos los fármacos antipsicóticos sería excesivamente extenso y prolijo y va más allá de las intenciones y fuerzas con las que se afronta esta memoria. Ya se han tratado la clorpromazina, la reserpina, el haloperidol y la clozapina como hitos de referencia en el desarrollo de la noción de neuroléptico y su crisis frente a lo que se ha venido en llamar antipsicótico atípico. Se van a revisar otros antipsicóticos que han resultado relevantes para este debate. Primero se describen los que surgieron desde la clorpromazina hasta el resurgir de la clozapina. Más adelante se dedica una sección a los antipsicóticos que aparecieron después de la clozapina, los que han aparecido bajo el signo del antipsicótico atípico.

Al principio se desarrollaron diversas moléculas a partir del núcleo de la fenotiazina. Ya se ha comentado la proclorperazina (1956) (imagen 13) que llamó la atención por su eficacia antipsicótica, su incisividad, y la propensión a provocar cuadros de excitación psicomotriz. La proclorperazina no se comercializa en España.

La levomepromazina es una fenotiazina alifática sintetizada en 1956 por Rhône-Poulenc. Los ensayos realizados en Francia y Canadá revelaron que era más sedativo que la clorpromazina, potenciando otros sedantes, con baja propensión a provocar extrapiramidalismos, lo que orientó la indicación hacia pacientes agitados y ansiosos (Huot y Kristof, 1959). Tanto la observación clínica como la experimentación revelaron una marcada actividad anticolinérgica (Passwal *et al.*, 1976) que se ha querido relacionar con la menor propensión a presentar extrapiramidalismos. Es como si el fármaco parkinsonizante llevara incorporado el antídoto de la belladona, una especie de neuroléptico autocorregido mediante un efecto anticolinérgico intrínseco. Pero no parecía equiparable a la clorpromazina en cuanto a la eficacia frente a síntomas psicóticos positivos. Sin embargo, al apreciar su menor eficacia antipsicótica, no parece que la levomepromazina inquietara al dogma neuroléptico.

Imagen 29

Levomepromazina

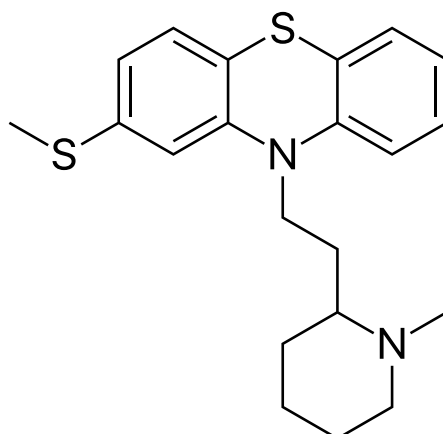


La tioridazina, fenotiazina piperídínica, fue sintetizada por Sandoz en 1959. Los ensayos clínicos que se realizaron comparando con clorpromazina revelaron que no provocaba apenas extrapiramidalismos (Azima *et al.*, 1959; Cohen, 1958; Hollister y MacDonald, 1959), considerando que se trata de estudios con series cortas de pacientes y dosis heterogéneas. Como mostrara una buena eficacia frente a los síntomas psicóticos positivos, a la tioridazina se le reconoció como el primer antipsicótico con menos alteraciones extrapiramidales. Llama la atención la prevalencia del concepto neuroléptico a la vista de esto. Retirado por la toxicidad cardíaca, alargamiento del espacio QT del electrocardiograma (Dallaire, 2001), en 2005. Se trata de un fármaco con una potente actividad anticolinérgica, sedante pero no tanto como la levomepromazina y ya se ha señalado cómo esta actividad anticolinérgica corregiría los efectos extrapiramidales de los neurolépticos (R. J. Miller y Hiley, 1974). Si hoy día preguntáramos por el primer antipsicótico atípico, no parece que acudiera a la mente de muchos la tioridazina¹⁰², pero su actividad anticolinérgica intrínseca se podría considerar un mecanismo de acción participante de la atipicidad de ciertos antipsicóticos.

¹⁰² Véase una notable excepción de la escuela francesa en (Colonna *et al.*, 1989).

Imagen 30

Tioridazina



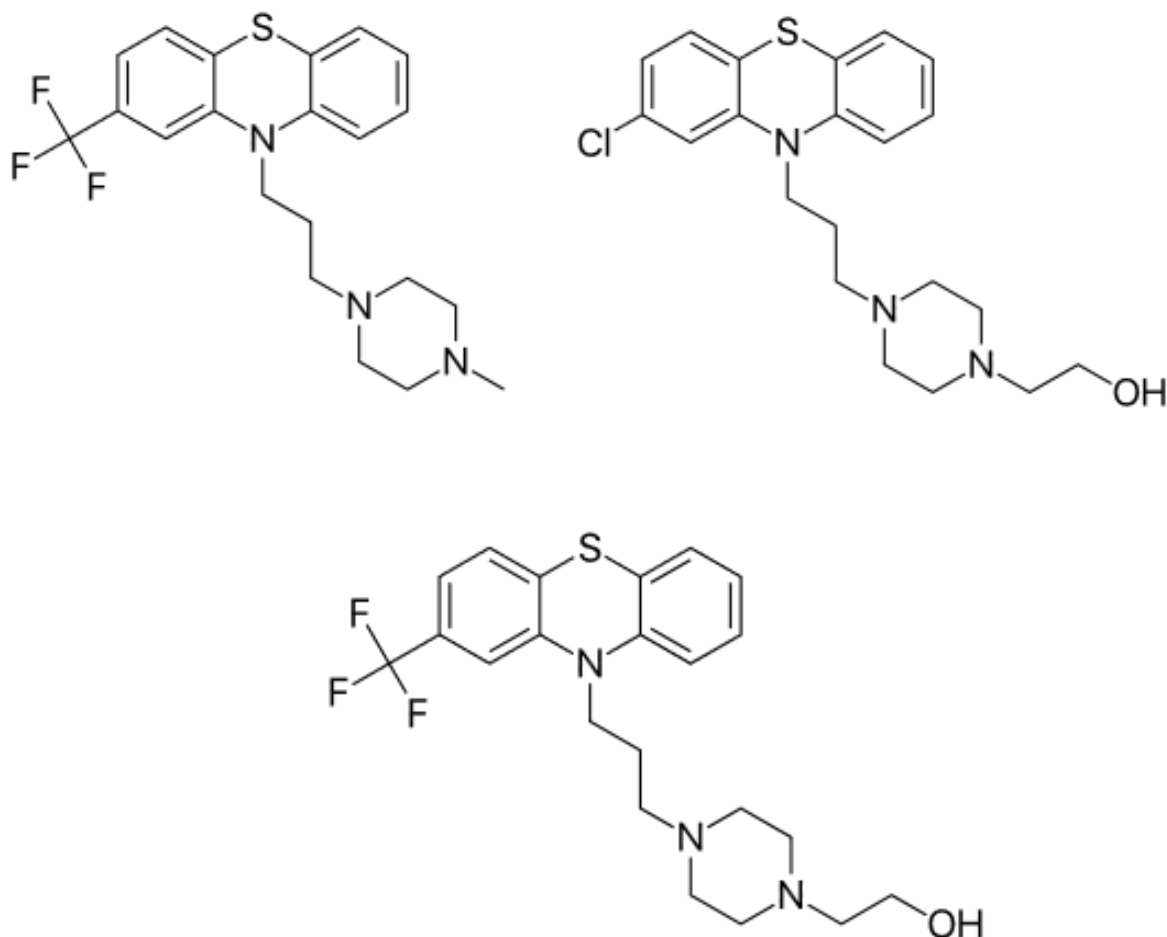
La trifluoperazina es una fenotiazina piperazínica sintetizada en 1957 por Smith, Kline & French a partir de la proclorperazina. La trifluoperazina generó la sensación clínica de provocar menos extrapiramidalismos a los pacientes, con un aceptable balance entre eficacia y efectos secundarios, pero esto no ha podido ser contrastado con estudios controlados (Koch *et al.*, 2014). Actualmente, ya no se comercializa en España. Otra modificación de la proclorperazina fue la perfenazina, sintetizada en 1956 por la Sterling Pharmaceutical Company, que se mostró como un potente antipsicótico, de manera que, hasta la llegada del haloperidol, se usó como una alternativa más eficaz a la clorpromazina. El mismo laboratorio, de la perfenazina, desarrolló la flufenazina, que resultaría la fenotiazina más potente y tendría una amplia distribución como antipsicótico *depot*¹⁰³. Aunque en España ya no se

¹⁰³ La necesidad de un tratamiento antipsicótico a largo plazo para prevenir las recaídas de la esquizofrenia, y teniendo en cuenta la tendencia de los pacientes al abandono del tratamiento, hizo buscar estrategias de administración que aseguraran el cumplimiento terapéutico. Daniel, director médico de Squibb & Sons, desarrolló en 1966 el enantato de flufenazina (Crocq, 2015), de manera que a través del grupo hidroxilo y mediante un enlace éster se ligaba el antipsicótico a un ácido graso de cadena larga. Administrado por inyección intramuscular se establece un depósito oleoso que conforme se va hidrolizando libera progresivamente el antipsicótico y el ácido graso. Según el ácido graso que se empleara afectaría al tiempo de degradación, alcanzándose más de cuatro semanas. Los antipsicóticos preparados de esta manera se han recogido bajo el epígrafe *depot* (depósito en inglés); debido a que eran neurolépticos con cinéticas poco regulares, y sus efectos secundarios, fue cayendo su prestigio y el término *depot* quedó aparejado a obsoleto de manera parecida al término neuroléptico clásico. Nuevas formulaciones, mucho más lineales en su cinética, con algunas de ellas hidrosolubles con galénicas diferentes a la del enlace éster a un ácido graso se recogen bajo el epígrafe *long acting antipsychotic (LAI)*, antipsicóticos de acción prolongada en lo que parece un eufemismo de la idea de *depot*, en la necesidad de aparentar el atractivo de lo novedoso.

comercializa, está todavía en la lista de medicamentos esenciales de la OMS en la presentación *depot* (WHO, 2021).

Imagen 31

Trifluoperazina, perfenazina y flufenazina

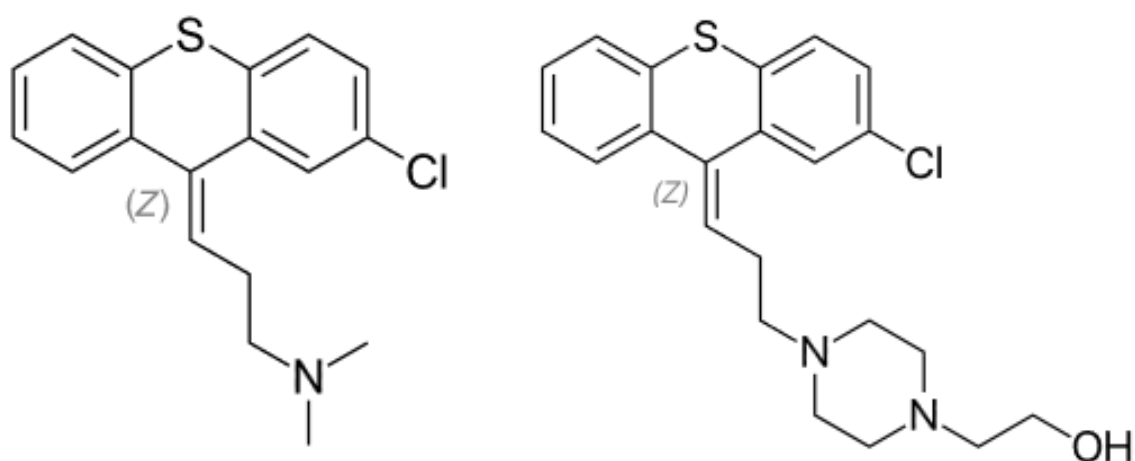


Siguiendo el modelo de la clorpromazina, y en un intento de mejorar los efectos secundarios, el laboratorio danés Lundbeck encargó a Petersen el desarrollo de una línea de fármacos antipsicóticos que se centró en sustituir el nitrógeno del anillo central de la fenotiazina por un carbono. De esta manera se consigue el primer tioxanteno, el clorprotixeno, en 1958 (Ravn, 1961), que mostró un perfil neuroléptico que gracias a una potente actividad anticolinérgica intrínseca presentaba menos extrapiramidalismos. Tres años después, y en pos de una mayor eficacia antipsicótica, la misma Lundbeck introdujo varios tioxantenos hasta que en 1978 comercializa el Zuclopentixol. Este fármaco es el

isómero *cis* del clopentixol (1961) (Gravem *et al.*, 1978) y se comercializó en 1978; como presentara un grupo hidroxilo, hizo posible disponer de presentaciones *depot* de acción breve y larga. Se comporta como un neuroléptico desprovisto de actividad anticolinérgica.

Imagen 32

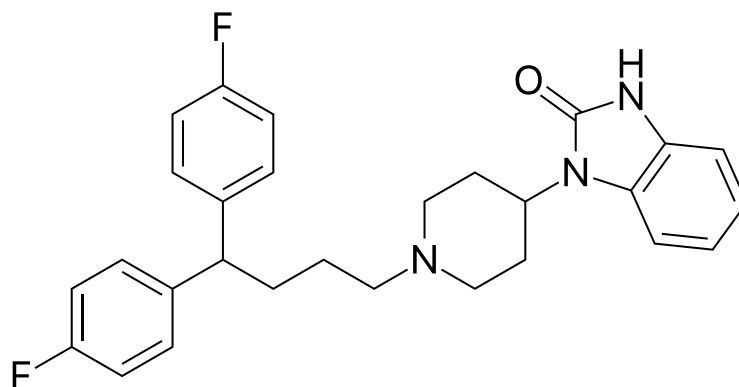
Clorprotixeno y zuclopentixol



La pimozida fue desarrollada por Janssen en 1963, una difenilbutilpiperidina a partir de las butirofenonas. Potente neuroléptico que ha sido orientado hacia el tratamiento de psicosis crónicas y patología del espectro del síndrome de Gilles de la Tourette. Se consideraba un antipsicótico eficaz en el que se podía diferenciar un margen claro entre la dosis antipsicótica y otra superior que provocaría extrapiramidalismos (Pinder *et al.*, 1976), por lo que se ha llegado a recoger en alguna de las iniciales clasificaciones de antipsicóticos atípicos (Sedvall, 1989).

Imagen 33

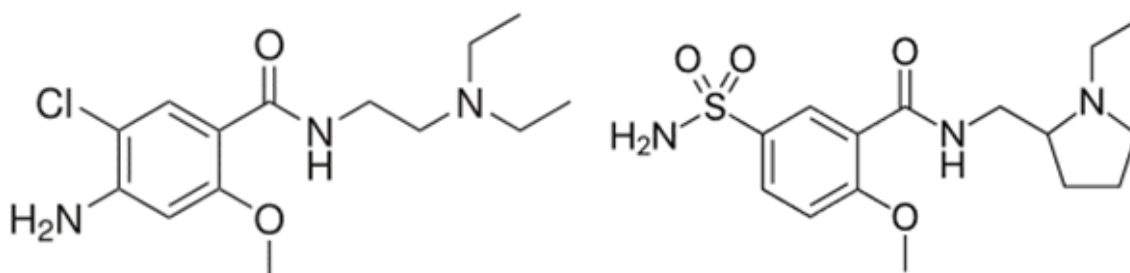
Pimozida



Dentro del grupo con estructura de benzamida sustituida, el laboratorio francés Delagrangue desarrolló la metoclopramida por (Justin-Besançon y Laville, 1964). A partir de la investigación con el antiarrítmico procainamida, se percataron que éste tenía efectos antieméticos. La metoclopramida es un derivado de la procainamida que se empezó a comercializar como antiemético; como la clorpromazina también era antiemético se plantearon si la metoclopramida pudiera tener actividad antipsicótica. En los ensayos clínicos no reveló un gran potencial en este aspecto, siendo un fármaco que hoy en día se mantiene como antiemético.

Imagen 34

Metoclopramida y sulpirida



Se ensayaron unos cuantos derivados más de manera que la sulpirida (1966) mostró actividad antipsicótica sin presentar sedación, lo que hizo que se eligiera para su comercialización en el tratamiento de la esquizofrenia (Sneader, 2005). La sulpirida mostró en los modelos animales una potente actividad antiemética, pero no cataleptogénica (Borenstern *et al.*, 1969). En humanos se

advirtió una menor tendencia a la provocación de extrapiramidalismos (Haase *et al.*, 1974)¹⁰⁴ aunque sí que presentaba elevación de la prolactina (L'Hermite *et al.*, 1978), en lo que se ha llamado un perfil mixto de antipsicótico, planteándolo como un antipsicótico atípico (Pi y Simpson, 1983). Lempérière, discípula de Delay en la década de los cincuenta, en una entrevista de 1997 con Healy, aludía a la sulpirida, que concebía como un antipsicótico con especial interés en estados deficitarios, como desinhibidor con mínimos efectos extrapiramidales, lo que hacía de él un neuroléptico atípico según sus palabras (Healy, 1998a). El mecanismo de acción de la sulpirida y el grupo de benzamidas sustituidas es el antagonismo selectivo de los receptores D₂¹⁰⁵ (Mauri *et al.*, 1996), lo que deja sin una clara explicación el modelo neuroléptico, ya que se debería esperar una mayor propensión a provocar extrapiramidalismos, acudiendo a una selectividad límbica de acción, donde actuaría más que sobre los núcleos estriados (Moriuchi *et al.*, 1995). Además de como antipsicótico, entendido como eficaz frente a los síntomas psicóticos positivos, también se indica su uso en los síntomas psicóticos negativos, como ansiolítico y potenciador antidepresivo (Pani y Gessa, 2002). Estas indicaciones se han relacionado con una dosis menor a la que son eficaces frente a síntomas psicóticos positivos, explicándolo a base de un efecto preferente a dosis bajas sobre los autoreceptores dopaminérgicos de tipo D₂ que resultan inhibidores sobre la liberación de dopamina, de manera que el bloqueo de un mecanismo de retroalimentación negativa libera la transmisión de dopamina (Alander *et al.*, 1980) lo que también se ha considerado para explicar la menor presentación de extrapiramidalismos.

La sulpirida, aún con las características descritas, no resulta un fármaco caracterizado por ser un antipsicótico incisivo, por lo que se desarrollaron diversas variantes de las que la amisulprida, sintetizada por Delagrangé en 1974 y comercializada en 1986, se ha acabado consolidando como antipsicótico eficaz. Este fármaco comparte el perfil clínico de la sulpirida, pero con mayor

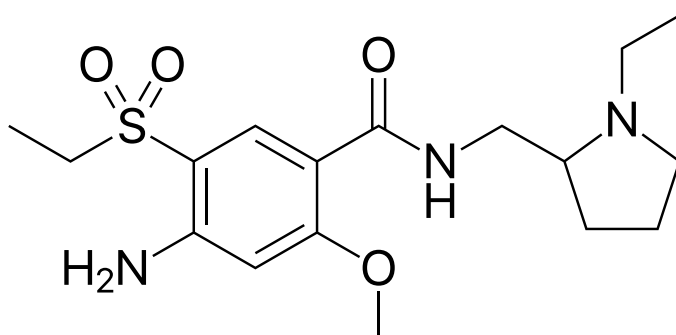
¹⁰⁴ El propio Haase del umbral neuroléptico y el *sine qua non*.

¹⁰⁵ Los receptores dopaminérgicos identificados serían cinco distribuidos en dos grupos. El grupo conocido como D₁ consta de D₁ y D₅ y la activación de estos receptores está ligada a la activación de la adenil ciclasa con la producción de AMPc. El grupo conocido como D₂ consta de D₂, D₃ y D₄ y están ligados a la inhibición de la adenil ciclasa. En el caso de las benzamidas sustituidas no presentan actividad en el grupo D₁.

eficacia antipsicótica frente a síntomas positivos (Hadryś y Rymaszewska, 2020; Puech *et al.*, 1998; Racagni *et al.*, 2004) y con beneficios particulares en cuanto a los síntomas psicóticos negativos y la patología afectiva (Pani y Gessa, 2002). Ha sido denominado como un antipsicótico atípico inusual debido a que no comparte el antagonismo 5-HT_{2A} de otros atípicos (Leucht *et al.*, 2002). Hasta ha sido reconocido como antipsicótico atípico en la difundida biblioteca Cochrane de revisiones sistemáticas (Silveira da Mota Neto *et al.*, 2002).

Imagen 35

Amisulprida



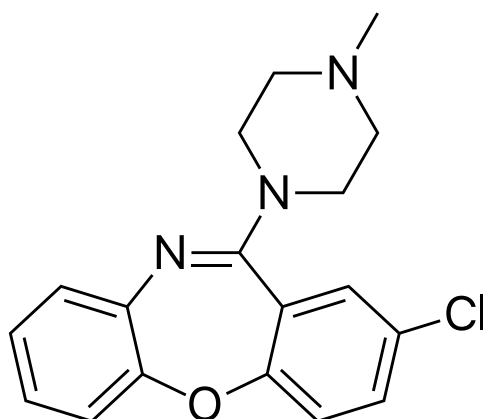
Las benzamidas sustituidas se han visto limitadas en su difusión debido a que no se comercializó la sulpirida en EE. UU., mientras que la amisulprida no se ha comercializado en este país hasta 2020, pero con la indicación de antiemético en pacientes oncológicos.

Loxapina (Popovic *et al.*, 2015), con una estructura análoga a la clozapina, es una dibenzoxazepina, desarrollada por Coppola para el laboratorio American Cyanamid Company (1965), con un desarrollo clínico por Wyeth a lo largo de los años setenta. Considerada como una molécula neuroléptica, aunque con características que la orientan hacia la atipicidad, siendo orientado su uso más hacia la patología psicótica crónica, antes que los casos agudos. El perfil farmacológico presenta la combinación de antagonismo D₂ y 5-HT_{2A}, en una relación mayor para el bloqueo serotoninérgico y menos para el dopaminérgico, que había sido postulado como subyacente al perfil de antipsicótico atípico.

Además, su metabolización hepática por desmetilación da lugar a la amoxapina que es un metabolito activo con actividad antipsicótica y antidepresiva (Ban *et al.*, 1980). En los últimos años se ha comercializado una presentación inhalada para tratamiento de la agitación (Ruch, 2021).

Imagen 36

Loxapina



Aunque no es exhaustiva esta muestra se ve cómo el desarrollo de los antipsicóticos, los neurolépticos de entonces, no resultaba tan monolítico como se podría pensar del concepto original. Surgieron fármacos antipsicóticos con estructuras diferentes, así como con diferentes combinaciones de mecanismos de acción que se reflejaba en el perfil clínico, de eficacia y de efectos secundarios de estos neurolépticos clásicos conocidos también como antipsicóticos de primera generación.

5.13.- Los antipsicóticos atípicos pos-clozapina.

La investigación de los psicofármacos cambió su diseño desde su erupción en la década de los cincuenta hasta la industrialización ya consolidada en los noventa. La psicofarmacología al principio era una especie de exploración de un territorio salvaje que estaba por cartografiar. Conforme se asientan los procedimientos de investigación farmacológica y clínica, y queda como un espacio terapéutico rentable para su explotación, se desarrolla una industrialización en torno a la búsqueda y comercialización de nuevas moléculas. Tras el resurgir de la clozapina en 1998, el panorama de los antipsicóticos se torna hacia lo que se viene llamando antipsicóticos atípicos de una manera genérica. Hay que señalar que, salvo los fármacos recién llegados, los demás tienen un desarrollo preclínico que se remonta a la década de los ochenta y que tras el resurgir de la clozapina el desarrollo clínico se aceleró. Tal y como hemos señalado anteriormente, el número de antipsicóticos es extenso, limitándonos a exponer los más relevantes para nuestra práctica clínica en el campo de la esquizofrenia, condicionados por los fármacos autorizados y comercializados en nuestro ámbito. Tratar el asunto de los mecanismos de acción puede resultar igualmente complejo, por lo que nos vamos a ceñir a reflexiones a propósito de los mecanismos de acción que han sido más relacionados, en particular, con la presentación de alteraciones extrapiramidales. Hay que considerar que la exposición va a eludir aspectos farmacológicos más complejos como el de la presencia de metabolitos activos, como es el caso de la quetiapina y la norquetiapina; esta simplificación es con la intención de que no entremos en un ámbito inabarcable y excesivamente complejo.

Siguiendo un orden cronológico, la risperidona se desarrolló por Janssen teniendo en mente el comportamiento de la pipamperona (comercializada por Janssen en 1964) en los ensayos animales, que presentaba actividad antagonista D₂ y 5-HT_{2A} y ha sido concebida como un antecedente de los antipsicóticos atípicos actuales (Awouters y Lewi, 2007). El descubrimiento accidental de la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) por Hoffman en 1943 y la relación de sus propiedades alucinógenas con la serotonina, descubierta por

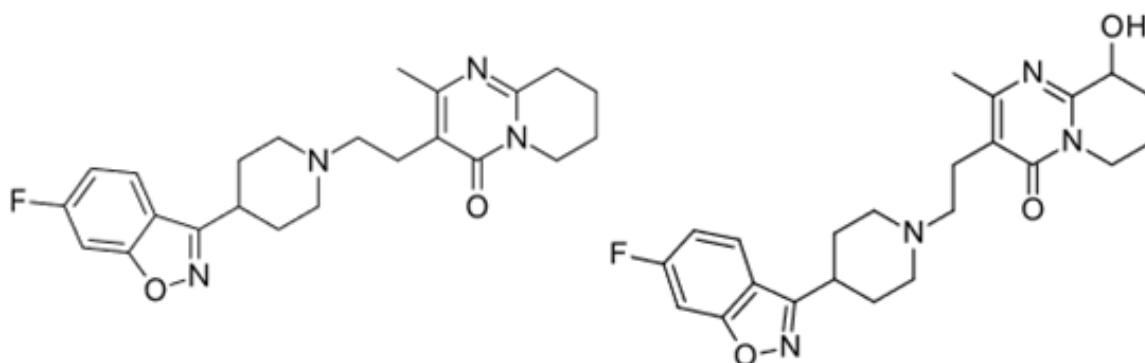
Rapport en 1948, promovió la investigación de los diversos receptores serotoninérgicos y los efectos de su manipulación (Aghajanian, 1999). Se había estudiado el papel del antagonismo 5-HT_{2A}, de manera que la administración de la ritanserina, un antagonista selectivo de este receptor provocaba una activación de las neuronas dopaminérgicas al impedir el efecto inhibitor de la serotonina (Ugedo *et al.*, 1989), lo que abriría toda la línea de investigación del antagonismo D₂ y 5-HT_{2A} combinado para minimizar los efectos extrapiramidales ligados al bloqueo dopaminérgico. La risperidona se inserta en la tradición farmacológica del haloperidol, aunque no es una butirofenona, pero su síntesis se realizó a través del benperidol, que sí lo es, y la ketanserina (antagonista 5-HT_{2A}). La risperidona mostró ser un potente antagonista 5-HT_{2A} a dosis cien veces menores que la pipamperona lo que reducía la toxicidad inespecífica y facilitaba su uso clínico (Leysen *et al.*, 1988; Niemegeers *et al.*, 1990). En los ensayos preclínicos mostraba una potente eficacia en revertir los efectos de la Anfetamina, con una menor tendencia a provocar catalepsia (Janssen *et al.*, 1988). Fue autorizado por la FDA en 1993 y ha ido imponiéndose al haloperidol como antipsicótico de referencia para la esquizofrenia (Davies *et al.*, 1998).

El principal metabolito de la risperidona, tras paso hepático, por hidroxilación es la paliperidona (Fang *et al.*, 1999) que resulta un metabolito activo, con un perfil de mecanismo de acción y clínico similar a la risperidona (Dolder *et al.*, 2008; Nussbaum y Stroup, 2008). Debido a la presencia del grupo hidroxilo, del que carece la risperidona, se facilita que la paliperidona pueda ligarse a un ácido graso y ser administrada en preparados para inyección intramuscular de duración prolongada (Citrome, 2010), que es como les gusta decirlo ahora¹⁰⁶, llegando hasta los seis meses.

¹⁰⁶ Ya se ha señalado anteriormente la necesidad de acuñar nuevos nombres para marcar diferencias en el fármaco. Neuroléptico *depot* frente a antipsicótico de acción prolongada (aunque la galénica sea del mismo fundamento) es algo similar a lo de neuroléptico clásico frente a antipsicótico atípico.

Imagen 37

Risperidona y paliperidona



La risperidona y la paliperidona, en su administración de acción prolongada, completan la lista de antipsicóticos dentro de los fármacos esenciales de la OMS (WHO, 2021).

Tanto la risperidona como la paliperidona, comparadas con placebo y otros antipsicóticos atípicos de sus contemporáneos, provocan más extrapiramidalismos y elevan la prolactina. Esto no es así comparando con haloperidol, con un perfil favorable para risperidona y paliperidona (Komossa *et al.*, 2011; Solmi *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2021).

Respecto a la condición de antipsicótico atípico de la risperidona el propio Janssen se expresó en estos términos (Healy, 1998b):

“La risperidona no es un neuroléptico atípico. Es un neuroléptico típico, pero tiene un efecto muy fuerte sobre los receptores de serotonina [tipo] 2, más el hecho de que, afortunadamente, desde el principio las dosis recomendadas fueron bajas y, por lo tanto, los síntomas extrapiramidales ocurren solo en una minoría de pacientes, pero los síntomas extrapiramidales se pueden inducir con risperidona como con todos los demás neurolépticos si se aumenta la dosis diaria.”¹⁰⁷

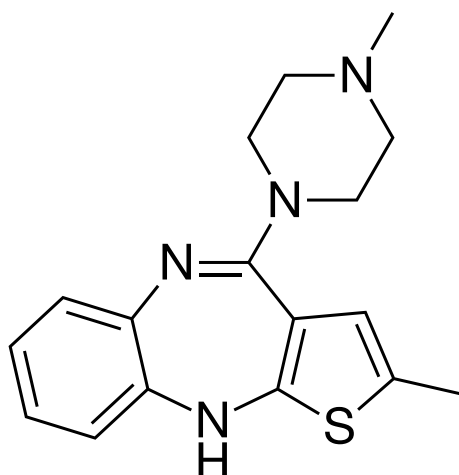
¹⁰⁷ Risperidone is not an atypical neuroleptic. It is a typical neuroleptic, but it has very strong effect on serotonin 2 receptors ... plus the fact that fortunately enough from the very first the recommended doses were low and therefore extrapyramidal symptoms occurs only in a minority

De modo parecido, (Meltzer y Gadaleta, 2021) reconocen que dentro de los antipsicóticos recientes la risperidona sería el fármaco que más extrapiramidalismos presenta, aunque se le sigue nominando dentro del grupo de los antipsicóticos atípicos. Luego la risperidona siendo un neuroléptico ¿puede también ser un antipsicótico atípico? Lo que nos lleva al debate de cómo concebimos el concepto de antipsicótico atípico, como una categoría discreta o una dimensión continua.

La olanzapina fue desarrollada por Elli Lilly & Company y aprobada por la FDA en 1996. Estructuralmente es una tienobenzodiazepina y su desarrollo parte de la búsqueda de un análogo de la clozapina sin sus efectos indeseables hematológicos. En su mecanismo de acción presenta la combinación de antagonismo D_2 y $5-HT_{2A}$, además de un potente efecto antihistamínico y antimuscarínico, discutiéndose cómo estos dos últimos mecanismos de acción contribuyen a un bajo perfil de extrapiramidalismos (Lund y Perry, 2000). Además, presenta escasa tendencia a elevar la prolactina (Zhu *et al.*, 2021).

Imagen 38

Olanzapina

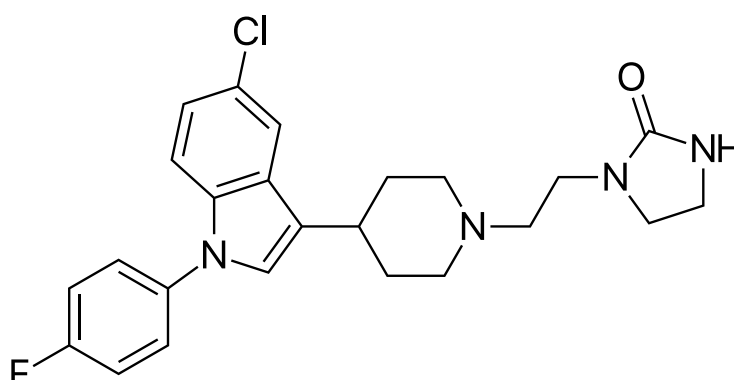


of patients, but extrapyramidal symptoms can be induced with risperidone as with all other neuroleptics if the daily dose is increased.

El sertindol, desarrollado por Lundbeck, y comercializado en Europa en 1996, es un derivado del fenilindol. En su mecanismo de acción presenta la combinación de antagonismo D_2 y $5-HT_{2A}$ con potente efecto α_1 antagonista, estando desprovisto de actividad antimuscarínica y antihistamínica. Ha sido descrito como un fármaco atípico, con moderada tendencia a elevar la prolactina. Retirado de la comercialización en 1998 por toxicidad cardíaca con riesgo de muerte al aumentar el espacio QT del electrocardiograma y provocar arritmias por reentrada (Lindström *et al.*, 2005). Ha sido reintroducido en el mercado europeo en varios países (en España se reconfirmó su autorización en 2003) con controles electrocardiográficos preceptivos. La FDA no lo ha vuelto a autorizar (Karamatskos *et al.*, 2012; Zoccali *et al.*, 2015).

Imagen 39

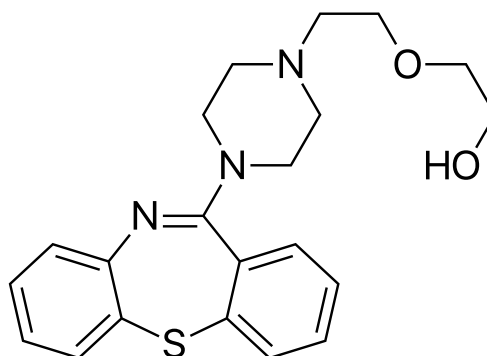
Sertindol



La quetiapina, desarrollada por Astra Zeneca, fue aprobada por la FDA en 1997. Es una dibenzotiapina, sintetizada a partir de la fluperlapina, y ésta a su vez de la perlapina, que fue uno de los compuestos análogos de la clozapina que sintetizó originalmente el laboratorio Wander. También presenta el antagonismo D_2 y $5-HT_{2A}$. Además, es un potente antagonista histaminérgico y algo menos potente como antimuscarínico. Quetiapina presenta una curva de ocupación de D_2 parecida a la clozapina (Lako *et al.*, 2013), queriéndose ver en esto parte de la explicación de su perfil favorable de bajos efectos extrapiramidales. En los ensayos clínicos ha mostrado un riesgo bajo de provocar extrapiramidalismos y elevación de la prolactina (Suttajit *et al.*, 2013).

Imagen 40

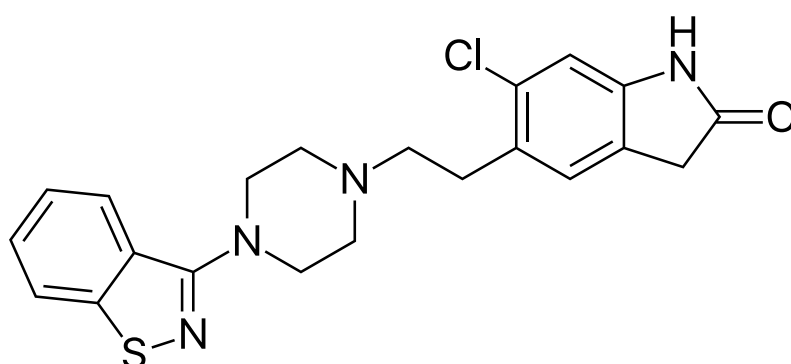
Quetiapina



La ziprasidona fue desarrollada por Pfizer y aprobada primero en Suecia en 1998 y por la FDA en 2001. Es análoga a la estructura de la risperidona. Otro de los antagonistas D_2 / $5-HT_{2A}$, siendo además antihistamínico, pero sin actividad antimuscarínica. Es un fármaco no desprovisto de efectos extrapiramidales, pero con una baja propensión a elevar la prolactina (Huhn *et al.*, 2019; Stip *et al.*, 2011; Y. Wu *et al.*, 2023).

Imagen 41

Ziprasidona

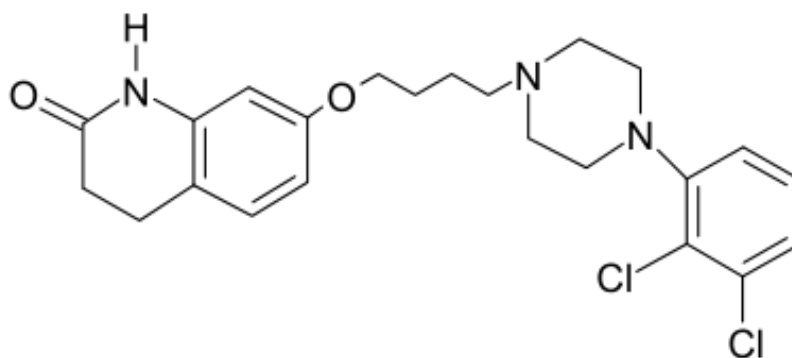


El aripiprazol no está estructuralmente relacionado con los grupos farmacológicos antipsicóticos previos; es un derivado de la dicloro-fenilpiperazina desarrollado por Otsuka y aprobado por la FDA en 2002. Su mecanismo de acción resulta innovador al ser un agonista parcial D_2 , un agonista parcial $5-HT_{1A}$ y un antagonista $5-HT_{2A}$ (Gründer *et al.*, 2003). Se comporta de manera que modula la transmisión dopaminérgica; ocupa el receptor D_2 , pero permite un

cierto grado de transmisión, mantiene un tono dopaminérgico y debido a esta novedad se le ha nominado como primer antipsicótico de la tercera generación (Keltner y Johnson, 2002; Mailman y Murthy, 2010). Como se espera por el mecanismo de acción, el perfil de provocación de extrapiramidalismos es menor que el del haloperidol, pero estos efectos secundarios no dejan de estar presentes a dosis elevadas (Martino *et al.*, 2018). Respecto de la prolactina no solamente no la aumenta en comparación con el placebo, sino que la disminuye (Zhu *et al.*, 2021).

Imagen 42

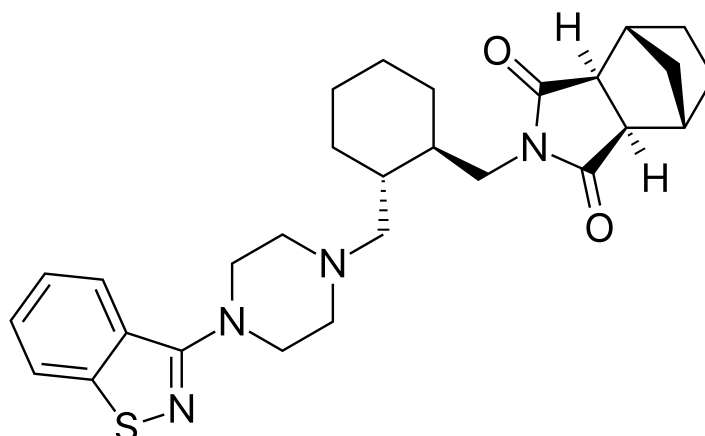
Aripiprazol



La lurasidona ha sido desarrollada por Sunovion, siendo aprobada por la FDA en 2010. Es un análogo estructural de la ziprasidona. Como se podía esperar presenta el perfil antagonista D_2 / $5-HT_{2A}$, es antagonista para los receptores $5-HT_7$ y α_{2c} y además se comporta como agonista parcial de los receptores $5-HT_{1A}$. Está desprovista de actividad a nivel de receptores histamínicos y muscarínicos. Comparada con placebo tiene un perfil bajo de presentación de extrapiramidalismos y elevación de la prolactina, pero no está desprovista de ello (Javed *et al.*, 2019; Leucht *et al.*, 2017).

Imagen 43

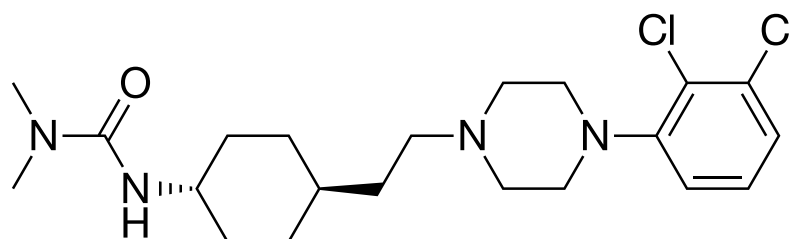
Lurasidona



La cariprazina ha sido desarrollada por Gedeon Richter, recibiendo la aprobación por la FDA en 2015. Es una dicloro-fenilpiperazina relacionada estructuralmente con el aripiprazol. Es un agonista parcial de los receptores D_2 / D_3 , siendo más potente su afinidad por el receptor D_3 . También es un potente antagonista de los receptores $5-HT_{2B}$ y agonista parcial sobre los receptores $5-HT_{1A}$, mientras que es un débil antihistamínico y sin efecto sobre los receptores muscarínicos. Se ha especulado que podría actuar como un regulador de la dopamina en función de los niveles de actividad endógenos. Como los anteriores fármacos, con un perfil más benigno de efectos secundarios no deja de poder presentar extrapiramidalismos, mostrándose libre de elevar la prolactina (Caccia *et al.*, 2013; Citrome, 2013; Laszlovszky *et al.*, 2021).

Imagen 44

Cariprazina



Hemos descrito sucintamente cómo se comportan estos antipsicóticos atípicos respecto de los efectos secundarios extrapiramidales y de la prolactina, que resultan una suerte de criterios negativos para el concepto de antipsicótico atípico. Planteamos que un antipsicótico atípico, en realidad un antipsicótico no neuroléptico, no debería provocar extrapiramidalismos ni elevaciones de la prolactina. Para ser más exhaustivos habría que abordar un criterio positivo relacionado con una eficacia antipsicótica superior, o sea, un antipsicótico atípico que se pudiera semejar a la clozapina, sí debería ser tan eficaz como la clozapina frente a los síntomas psicóticos positivos. No hay que dejar de considerar que el vórtice de todo fármaco antipsicótico es ser eficaz frente a los síntomas psicóticos positivos, con todas las demás características girando alrededor de esto. Señalar que hay autores que añaden a esto la eficacia frente a síntomas psicóticos negativos.

Un dato indirecto a propósito de la superior eficacia de la clozapina es que resulta única en su recomendación en los diversos protocolos de tratamiento de la esquizofrenia como primera indicación para pacientes con esquizofrenia resistente a dos ensayos terapéuticos previos (Shimomura *et al.*, 2021). Aunque no resulte eficaz en todos estos casos, aplicándosele el concepto de esquizofrenia ultrasensible a antipsicóticos o, de forma equivalente, resistente a clozapina (Chakrabarti, 2021).

No parece que la clozapina haya sido desbancada en cuanto a su posición de antipsicótico más eficaz, frente a síntomas psicóticos y sin que esto sea un absoluto habiendo pacientes que no responden ni siquiera a la clozapina.

5.14.- El concepto antipsicótico atípico.

A propósito de este asunto llama la atención la difusión del término y lo mucho publicado frente a la falta de precisión en sus detalles y las controversias que suscita. Incluso un reciente estudio describe una connotación negativa del término para pacientes y médicos (Mattingly *et al.*, 2023). Existen numerosas revisiones, algunas de ellas serían (Alamo *et al.*, 2000; Baldessarini y Frankenburg, 1991; Bruhwyler *et al.*, 1990; Csernansky y Lauriello, 2004; B. Ellenbroek y Cools, 2000b; Ereshefsky *et al.*, 1989; Factor, 2002; Fitton y Heel, 1990; García Ribera, 1996; Meyer y Leckband, 2006; Möller, 2000; Vanelle, 2004).

Se puede afirmar que el término antipsicótico atípico está ampliamente difundido aun cuando no hay unanimidad a propósito de su significado (Altamura y Dragogna, 2013; Gerlach, 2000). Cuando consultamos la base bibliográfica PubMed de la National Library of Medicine estadounidense dentro de las listas de Medical Subject Headings (MeSHs) de su *Thesaurus*, no se recoge el término *Atypical antipsychotic*. Esto ya es muestra de la imprecisión que existe alrededor de esta idea, mientras que sí que recoge el término *Antipsychotic agents*, cabeza de la clasificación taxonómica para este ámbito de publicaciones, que sigue la tendencia norteamericana a emplear el término antipsicótico, en cuya definición se recoge: “*Estos medicamentos a menudo se denominan neurolépticos en alusión a la tendencia a producir efectos secundarios neurológicos, pero es probable que no todos los antipsicóticos produzcan tales efectos.*”¹⁰⁸

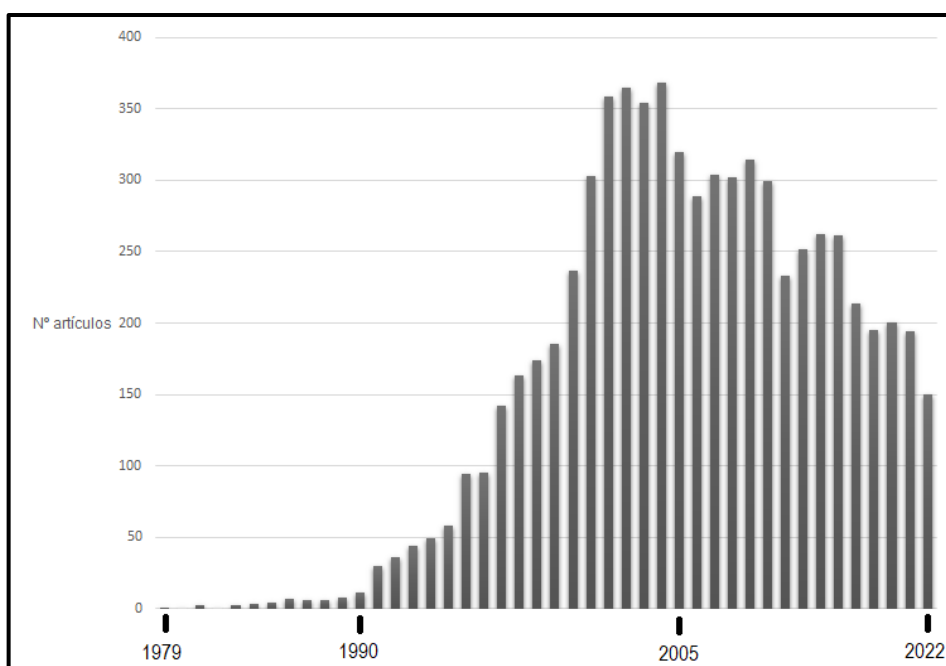
En esta definición deja abierta la posibilidad del antipsicótico atípico, aunque sin citarlo, generando imprecisión en lo que expresa. Dentro de la lista de sinónimos recoge el término *Major tranquilizer*, siguiendo un uso habitual en la medicina norteamericana.

¹⁰⁸ *These drugs are often referred to as neuroleptics alluding to the tendency to produce neurological side effects, but not all antipsychotics are likely to produce such effects.* (MeSH. National Library of Medicine, 1995).

La base bibliográfica PubMed deja la posibilidad de buscar en todos los campos de los artículos cadenas de texto. A continuación, se ilustra (imagen 45) el resultado de la búsqueda usando el texto “*atypical antipsychotic*”; un total de 6.240 artículos. Véase como se pasa de unas escasas citas en los años ochenta a cómo éstas crecen exponencialmente tras la publicación del *Study 30* de la clozapina (Kane *et al.*, 1988), con un máximo en 2005 (368 artículos), tras lo que hay una progresiva disminución, aunque sigue siendo un término vigente en la literatura científica de la actualidad.

Imagen 45

Artículos “Atypical antipsychotic” PubMed 1979-2022

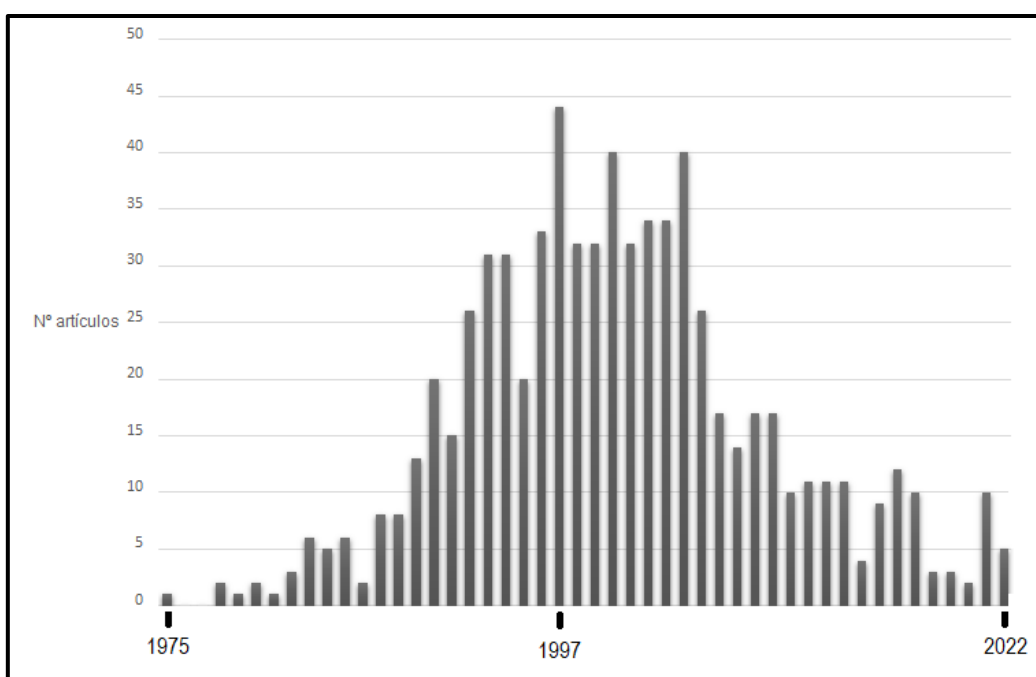


Como no había una clara definición de los antipsicóticos que no se comportaban como neurolépticos estrictos (tioridazina, sulpirida, clozapina) se emplea el término neurolépticos atípicos, lo que parece una contradicción al hablar de neurolépticos que no lo son. Buscando en PubMed la cadena “*atypical neuroleptic*”, rinde unos 691 artículos (imagen 46). Se aprecia una primera referencia por parte de (Costall y Naylor, 1975) con una distribución del número de publicaciones de apariencia normal y que nos hace pensar que sin mayores estímulos científicos pareciera una expresión agotada. Se aprecia que se ha

publicado mucho más bajo el término “*atypical antipsychotic*” que el término “*atypical neuroleptic*”, que es el que se ha impuesto en la literatura científica, empleándose contrapuesto al término “*classical neuroleptic*”. La primera cita en PubMed que recoge el término “*atypical antipsychotic*” es la de (Rebec *et al.*, 1979). El término “*classical neuroleptic*” ha sido empleado, pero resulta de menor volumen de manera que su búsqueda en PubMed rinde 106 artículos desde el año 1975 hasta el año 2022.

Imagen 46

Artículos “*Atypical neuroleptic*” PubMed 1975-2022



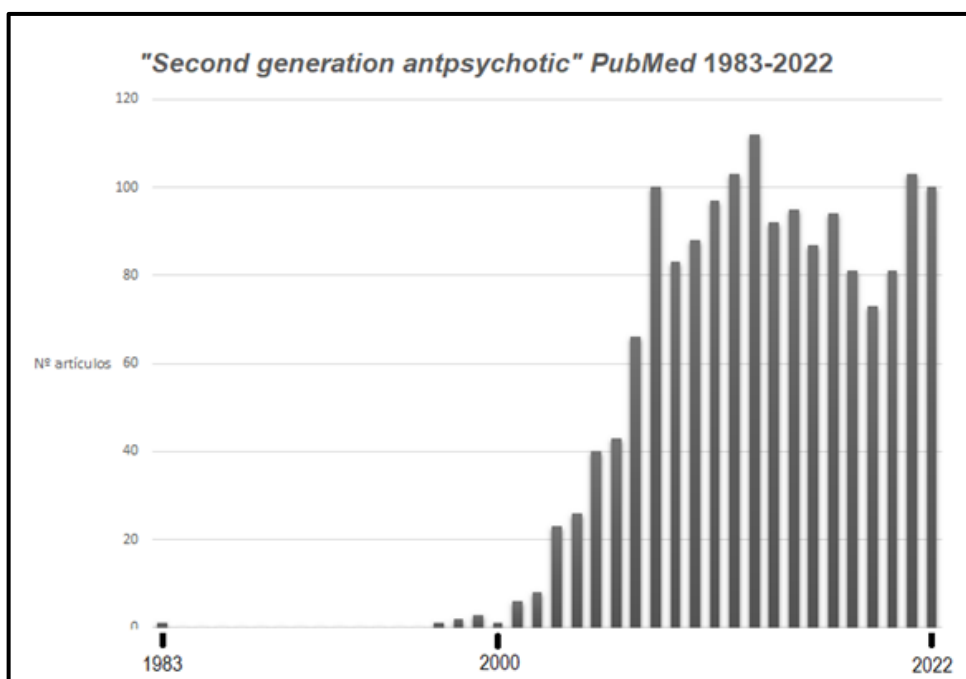
Conforme avanzó el siglo XXI, las imprecisiones del término antipsicótico atípico hicieron que muchos autores emplearan el término antipsicótico de segunda generación como equivalente e intercambiable con el de antipsicótico atípico, a partir de los años noventa, tras el resurgir de la clozapina (Fleischhacker, 2002; Lohr y Braff, 2003). Incluso se ha empezado a emplear el término antipsicótico de tercera generación conforme se ha ido comercializando nuevos fármacos. Estos términos no aportan otra cosa que una referencia temporal sin un significado particular más allá de cierta presencia de modernidad y refinamiento psicofarmacológico frente a los antipsicóticos de primera

generación, remedio de los neurolépticos, con su aire de obsolescencia y efectos secundarios (Tyrer y Kendall, 2009), aunque hay autores que defienden su uso (Lohr y Braff, 2003) dando lugar a un debate sobre la imprecisión del término (Balon, 2004; Lohr, 2004). Como ejemplo de esto véanse expresiones tales como (Ban, 2001): “... los efectos secundarios extrapiramidales son menos frecuentes y graves con los neurolépticos de segunda generación (“atípicos”), ...”¹⁰⁹

Véase el resultado de la búsqueda en PubMed de la cadena de texto “second generation antipsychotic” (imagen 47), que no está clasificado como MeSH.

Imagen 47

Artículos “Second generation antipsychotic” PubMed 1983-2022



Otros términos usados son los de neurolépticos convencionales, clásicos, típicos, no cataleptogénicos, *clozapine-like* pero abundar en el asunto resulta prolijo y sin mayor información añadida.

¹⁰⁹ ... extrapyramidal side effects are less frequent and severe with the second generation ("atypical") neuroleptics, ...

De una manera análoga a como se realizó con las clasificaciones de las enfermedades mentales (DSM 5, CIE-10) se ha propuesto cambiar la nomenclatura de la neuropsicofarmacología. Se pretende conseguir esto aplicando criterios basados en la neurociencia¹¹⁰, desechando los términos anteriores y con la idea de alcanzar una mayor precisión, pero no parece que esta idea haya calado en la práctica clínica (Caraci *et al.*, 2017; Sifakis *et al.*, 2021; Zohar *et al.*, 2014).

Para ejemplificar la curiosa situación de la falta de una definición precisa de la idea de antipsicótico atípico y su extendido uso, si buscamos en los documentos de la Food and Drug Administration estadounidense o la European Medicines Agency ambas emplean el término antipsicótico atípico de la misma manera genérica que venimos exponiendo.

Se suele aludir al artículo de (Stille y Hippus, 1971) como origen del concepto de antipsicótico atípico, ya que la intención de los autores es criticar la noción de neuroleptico (para el que emplean los adjetivos típico y clásico) frente a los hallazgos de la clozapina, tanto a nivel de animales de investigación como de los resultados clínicos. Si bien el término antipsicótico atípico no llegan a emplearlo, la idea que exponen es la de carencia de efectos extrapiramidales con actividad antipsicótica en humanos y de carencia de provocar catalepsia en animales, lo que constituye el núcleo de la concepción más general de antipsicótico atípico. Exponen la intención de investigar en el sentido de encontrar fármacos antipsicóticos que no provoquen extrapiramidalismos, que no sean, pues, neurolepticos. Además, reflexionan sobre la necesidad de reconsiderar la validez de la noción de neuroleptico como aplicable de forma universal a todos los antipsicóticos.

Se ha señalado anteriormente que el primer uso de los términos neuroleptico atípico (Costall y Naylor, 1975) y antipsicótico atípico (Rebec *et al.*, 1979) procede del ámbito de la investigación farmacológica en modelos animales

¹¹⁰ <https://www.ecnp.eu/research-innovation/nomenclature>.

antes que de la clínica. Rebec cita en sus trabajos los artículos de Costall, aunque no refiere explícitamente que el adjetivo atípico lo tomara de ella. Pareciera que el término atípico aplicado a los antipsicóticos estuviera en el aire de la investigación farmacológica (más) y clínica (menos) de la década de los setenta. Originalmente se aplicaban a los ya citados antipsicóticos (tioridazina, sulpirida y clozapina). Estos autores no ofrecían una definición tan precisa a la manera de Delay y Deniker para el término neuroléptico, exponiendo la idea genérica de que eran fármacos que mostraban actividad antipsicótica sin que los extrapiramidalismos ocurrieran de la forma paralela y obligada del *sine quae non* de Haase, que se comportaban de una manera no esperada para lo que se consideraba que tenía que ser un neuroléptico, ya que se esperaba que todos los antipsicóticos fueran neurolépticos. Esta reflexión quedaba implícita en la presentación de los datos observados, ya que no aluden de forma explícita a qué es un antipsicótico atípico. Esto se definía, pues, por lo que no eran, con lo que no hubiera sido muy complicado aludir a antipsicótico no neuroléptico. Esto que se advertía en el laboratorio con los animales de experimentación se hacía igualmente en la observación clínica, incluso en la década de los sesenta ya con la tioridazina. Era una idea empírica de la observación de los resultados conductuales (el grupo de Costall) y neurofisiológico (el grupo de Rebec) en animales de experimentación, ya que los antipsicóticos identificados como atípicos no compartían ni estructura ni los mismos mecanismos de acción para presentar menos extrapiramidalismos, aunque todos actúan, en mayor o menor grado, como antagonistas dopaminérgicos. No parece que pretendieran definir una categoría farmacológica diferenciada sino describir una serie de observaciones anómalas fuera del paradigma neuroléptico. Estos autores no participaron de actividad clínica y posiblemente por ello no sean recordados, dejando de publicar sobre el tema de la atipicidad antipsicótica en la década de los noventa. Lo que sí está claro es que la idea de la atipicidad antipsicótica estaba en la mente de los psicofarmacólogos a lo largo de la década de los ochenta y se intentaba encontrar fármacos que lo fueran, partiendo de que la clozapina era la molécula príncipe de este grupo, pero reconociendo que había que explorar otras moléculas, véase tioridazina, benzamidas sustituidas, pimozida o loxapina (Lowe *et al.*, 1988; Sedvall, 1989; Vinick y Kozlowski, 1986; White y Wang, 1983).

Que Costall se decidiera por el término neuroléptico atípico y Rebec lo hiciera por el de antipsicótico atípico puede, y esto es especulación del que suscribe la memoria, que sea un asunto de distribución geográfica. Brenda Costall procede de la Universidad de Bradford en el Reino Unido, cuyo ámbito clínico y académico se relacionó más con la influencia de la escuela del Hôpital de Sainte Anne, mientras que George Rebec es de la Universidad de Indiana, del ámbito norteamericano, en el que ya se ha señalado que fue más proclive a la expresión antipsicótico antes que a la de neuroléptico. En el fondo atienden a la misma idea de un antipsicótico que no se comporta como el neuroléptico que se espera que sea.

Lo que parece claro es que el uso del término antipsicótico ha ido superando al de neuroléptico (Steinert y Jandl, 2010), señalándose lo inconsistente de la discusión aduciendo el verso shakesperiano *¿Qué hay en un nombre? Eso que llamamos rosa, lo mismo perfumaría con otra designación.* (King y Voruganti, 2002; Shakespeare, 1872). ¿Qué más da cómo lo llamemos mientras sea capaz del efecto que se busca?¹¹¹

Durante la década de los ochenta se aplicaron los términos neuroléptico atípico y antipsicótico atípico, como equivalentes, a la clínica. Véase la sulpirida (Rich, 1984) y la clozapina (Meltzer *et al.*, 1986; Meltzer y Luchins, 1984); resulta curioso que Meltzer empleara el término antipsicótico atípico en el artículo anterior y neuroléptico atípico en el posterior, más adelante sería el firme defensor de la denominación antipsicótico atípico que se ha difundido en la práctica psiquiátrica.

Para esta época los estudios a propósito de la atipicidad de la tioridazina ya no se aplicaban en clínica con humanos, quedando relegada a los estudios en animales de laboratorio. El primer antipsicótico atípico acaba con su suspensión

¹¹¹ *What's in a name? That which we call a rose by any other name would smell as sweet; ...* Julieta, prendada ya de Romeo, se pregunta sobre qué más da que ella sea Capuleto y él Montesco, ¿qué valor tienen los apellidos frente a la acción del amor?

en 2005 debido a efectos secundarios cardíacos (Strachan *et al.*, 2004), de manera que la actividad anticolinérgica que le confirió sus ventajas frente a las alteraciones extrapiramidales resultó la causa de su toxicidad cardíaca y de su final. Ciertamente, a cualquiera le costaría identificar, hoy en día, a la tioridazina como un antipsicótico atípico, menos aún el primigenio, al *first-in-class*.

También en los años ochenta aparecen la amisulprida (Freeman, 1997) y la remoxiprida (Boer *et al.*, 1991) que son denominados como antipsicóticos atípicos. De la amisulprida ya se ha dicho que no se comercializó en EE. UU. y la remoxiprida, otra benzamida sustituida, se comercializó en 1990 por Astra-Zeneca, pero a los tres años tuvo que retirarla por agranulocitosis.

En el *Study 30* que muestra a la clozapina como un antipsicótico de singular eficacia y desprovisto de extrapiramidalismos (Kane *et al.*, 1988) el concepto de antipsicótico atípico que emplean es el siguiente:

*Durante la última década, se ha realizado un esfuerzo considerable en el desarrollo y las pruebas de posibles antipsicóticos compuestos designados atípicos. El concepto de atipicidad, sin embargo, es un concepto de trabajo en lugar de una clasificación bien delineada y validada. En general, este término ha sido utilizado para describir fármacos que parecen tener efectos extrapiramidales limitados a corto plazo en animales o sujetos humanos.*¹¹²

Esta sería la formulación más sencilla y genérica, y a su vez la más extendida, de la idea de antipsicótico atípico. Ya los autores advierten de la provisionalidad y falta de concreción que no se acaba de resolver aún.

¹¹² *Over the past decade, considerable effort has gone into the development and testing of potential antipsychotic compounds designated atypical. The concept of atypicality, however, is a working concept rather than a well-delineated and validated classification. In general, this term has been used to describe drugs that appear to have limited short term extrapyramidal effects in animals or human subjects.*

Una vez vuelta a comercializar la clozapina y con diversas moléculas que pretenden irle a la zaga, se intentan varias definiciones de la noción antipsicótico atípico que pudiera armonizar los datos preclínicos y clínicos. Bajo la influencia del *Study 30*, se acaba imponiendo el uso del término antipsicótico atípico como antipsicótico que no es neuroléptico, aunque carece de una definición precisa, planteándose de forma general la menor presencia (incluso ausencia) de extrapiramidalismos y una eficacia superior frente a síntomas psicóticos positivos (Ereshefsky *et al.*, 1989) o la falta de elevación de la prolactina (Fitton y Heel, 1990).

La defensa de un concepto de antipsicótico atípico más general y amplio ha sido, sobre todo, debida a Meltzer siguiendo lo que ya planteó en el *Study 30*, véase (Meltzer, 2000, 2004, 2013). Tras su labor en la reintroducción de la clozapina con el *Study 30* (Kane *et al.*, 1988) intentó una caracterización de los antipsicóticos atípicos atendiendo esencialmente a la capacidad para provocar menos extrapiramidalismos. Rechaza que para considerarse atípico se deba atender a aspectos tales como eficacia antipsicótica en casos resistentes, o en síntomas negativos o cognitivos (Meltzer, 1996). Busca además los mecanismos de acción que explicarían la atipicidad antipsicótica, centrándose en el estudio del balance para inhibir los receptores D₂ y 5-HT_{2A} (Meltzer *et al.*, 1989). Con esto se pretendía un método que pudiera predecir el resultado de la administración de un fármaco, incluso a nivel preclínico, y así poder guiar la investigación y la prescripción, basándose en el perfil de afinidad y antagonismo por dichos receptores. El concepto más básico, y el que más ha calado, de lo que se entendería actualmente como antipsicótico atípico lo viene defendiendo desde el principio de la década de los noventa hasta la actualidad, véase (Meltzer y Gadaleta, 2021) con una firme postura a favor de la idea de antipsicótico atípico y de su validez:

“La dicotomización de los antipsicóticos en clases típicas y atípicas es el principio organizativo clave de este artículo. Se propuso por primera vez en la década de 1960 sobre la base de los efectos secundarios motores mínimos de la clozapina, el antipsicótico atípico prototípico, para

*contrastarlo con la clorpromazina, el antipsicótico típico prototípico y otros antipsicóticos con una funcionalidad similar.”*¹¹³

Parecen discutibles varios aspectos de tal sentencia. Se habla de dicotomía, de dos clases que se pueden separar sobre el concepto de sus efectos extrapiramidales, pero sin establecer con precisión dónde se coloca tal límite; habría que plantear si más que dos categorías precisamente delimitadas habría una dimensión continua al respecto. Tampoco considera como origen de su planteamiento la ya descartada tioridazina, menos aún la sulpirida; para Meltzer con la clozapina empezó todo. Y exponer a la clorpromazina como paradigma de antipsicótico típico (neuroléptico se sobreentiende) está bien desde un punto histórico, fundacional podríamos decir, pero no parece atrevido afirmar que el haloperidol es más neuroléptico aún, y por lo tanto la clorpromazina resultaría un tanto atípica, y además también presenta actividad antagonista 5-HT_{2A}. Reconocer esto para la clorpromazina, el primer neuroléptico, resulta curioso. Si para Meltzer la historia de los antipsicóticos atípicos empieza con la clozapina extendiéndose de la manera que lo ha hecho, hay autores que lo critican planteando que ha suavizado el nivel de exigencia para incorporarse a tal categoría, lo que ha sido considerado como un vaciamiento de su esencia (Gründer *et al.*, 2001), ante lo que se ha propuesto dejar de usar el término antipsicótico atípico (Copolov, 1997), sin que se haya atendido a estos planteamientos.

Han sido más los autores que han planteado definiciones de la idea de antipsicótico atípico de forma parecida a la de Meltzer, véase (Casey, 1995; Gerlach y Peacock, 1994; Holland *et al.*, 1991; Kerwin, 1994; Nutt, 1990). Una especie de solución intermedia a la diversidad de situaciones que se advierten es la de (Waddington y O’Callaghan, 1997) en la que se considera (imagen 48) un núcleo a base de actividad antipsicótica con menos extrapiramidalismos a la

¹¹³ *The dichotomization of the antipsychotics into atypical versus typical classes is the key organizing principle for this article. It was first proposed in the 1960s based on the minimal motor side effects of clozapine, the prototypical atypical antipsychotic, to contrast it with chlorpromazine, the prototypical typical antipsychotic and other antipsychotics with similar functionality.*

que se le pueden ir reconociendo aspectos optativos de forma operativa, siguiendo el uso que se hace en los manuales diagnósticos actuales, de un modo que no parece aportar más claridad.

Imagen 48

Criterios de antipsicótico atípico

<p>Table I. Proposed criteria for defining atypical antipsychotic activity on the basis of putative defining characteristics described in section 3 of the text</p> <hr/> <p>A. Characteristic property: Reduced liability to induce extrapyramidal side effects <i>Plus either</i></p> <p>B. Adjunctive properties: Superior efficacy against positive symptoms and/or deficit features or Efficacy in non-responders <i>Or</i></p> <p>C. Adjunctive properties – 2 or more of: Lack of subjective dysphoria Reduced sedative effects Reduced autonomic/cardiac effects Lack of elevation of prolactin levels/other endocrine effects Lack of sexual dysfunction Lack of bodyweight gain</p> <hr/>

(Waddington y O'Callaghan, 1997)

La propuesta de (Lieberman, 1993), pretende conjugar datos de la investigación preclínica de laboratorio con datos clínicos de pacientes, exponiendo criterios que recoge de la experiencia previa publicada (tabla 3); es una definición a partir de una compilación de lo que hay en el medio investigador en psicofarmacología, véase:

Tabla 3*Criterios preclínicos y clínicos de antipsicótico atípico*

A nivel preclínico.
1. Eficacia en paradigmas estándar de detección de antipsicóticos (antagonismo de estereotipias inducidas por agonistas dopaminérgicos, respuesta de evitación condicionada).
2. Sin provocación de catalepsia.
3. Sin sensibilización de los receptores D ₂ ¹¹⁴ .
4. Sin desarrollo de tolerancia al aumento de la rotación de dopamina o bloqueo de despolarización de las neuronas dopaminérgicas del área A9 (<i>substantia nigra</i>) con tratamiento crónico.
A nivel clínico.
1. Eficacia antipsicótica.
2. Sin presencia o con marcada reducción de la inducción de efectos secundarios extrapiramidales agudos y discinesia tardía.
3. Sin elevación de prolactina.

(Lieberman, 1993)

Se podría criticar la imprecisión a propósito de la presencia de extrapiramidalismos. Si se considera que no debe presentar extrapiramidalismos, es un modelo categórico, mientras que si habla de marcada reducción de estos extrapiramidalismos es un modelo continuo, pero no establece qué punto de referencia se emplea para medir esta reducción a la que alude. Unos años más adelante, (Kinon y Lieberman, 1996) revisan y amplían la conceptualización original (imagen 49), incluyendo aspectos farmacodinámicos que en ocasiones resultan especulativos a propósito del modo de acción de los antipsicóticos. Véase la tabla a continuación.

¹¹⁴ Más conocido en el lenguaje científico como *upregulation* o el aumento del número de receptores D₂ como respuesta a su bloqueo.

Imagen 49

Criterios de antipsicótico atípico

Table 2 Conceptual bases for atypical antipsychotic drug activity

1. Dose-response separation between pharmacologic functions
 - A. Acute EPSE vs. antipsychotic efficacy
 - B. Catalepsy induction
 - C. Inhibition of conditioned avoidance response vs. catalepsy
 - D. Inhibition of DA-induced locomotion vs. stereotypy
 - E. Treatment of psychosis in idiopathic parkinson's disease
 - F. Superior antipsychotic efficacy at typical dose range
2. Anatomic specificity of pharmacologic activities
 - A. Specific effect on limbic motor behaviors
 - B. Specific mesocorticolimbic effect on DA turnover and cell activity
 - C. Specific mesocorticolimbic effect on gene expression
 - D. Efficacy to reduce clinical symptoms of hypofrontality
3. Neurotransmitter receptor interactions and pharmacodynamics
 - A. Selectivity within D₁ and D₂ receptor subfamilies
 - B. Increased 5HT₂/D₂ receptor affinity profile
 - C. Unique 5HT influence on DA mechanisms
 - D. Selectivity within the 5HT receptor subfamily
 - E. Significant adrenergic interaction
 - F. Significant muscarinic cholinergic interaction
 - G. Selective interaction with glutamatergic pathways
 - H. Neuroprotective effects mediated by NMDA receptor
 - I. Selective GABA interactions in prefrontal cortex

(Kinon y Lieberman, 1996)

Por otra parte y partiendo de estudios con tomografía de emisión de positrones del planteamiento de la relación para inhibir los receptores D₂ y 5-HT_{2A} en combinación con datos clínicos (Remington y Kapur, 1999) se revisó el concepto de antipsicótico atípico de manera que para considerar esta atipicidad se debería atender además a una particular y superior eficacia en síntomas positivos, e incluso negativos y cognitivos, como resultaba en el caso de la clozapina (Kapur y Remington, 2001); tal y como lo exponen estos autores un antipsicótico atípico debe presentar menos extrapiramidalismos y menos prolactogenia¹¹⁵ como núcleo central de la definición y una eficacia superior en síntomas psicóticos (positivos y negativos) como criterios deseables. Las conclusiones a las que llegan serían que: *La "atipicidad" se entiende mejor como un concepto multidimensional donde los atributos se ven a lo largo de un continuo en lugar de categóricamente.*¹¹⁶

¹¹⁵ El criterio de la no elevación de prolactina como rasgo de atipicidad antipsicótica ha sido discutido (Gründer y Benkert, 2002).

¹¹⁶ "Atypicality" is best understood as a multidimensional concept where attributes are viewed along a continuum rather than categorically.

Una idea similar se había publicado un poco antes por (Goldstein, 2000) pero este autor ha sido menos prolífico al respecto, siendo más celebrado por el uso de los gráficos de sectores aplicados a los antipsicóticos. A la hora de concretar estos planteamientos todos los antipsicóticos surgidos tras la clozapina en la década de los noventa los recogen como atípicos (Kapur y Remington, 2001). Al poco (Kapur y Seeman, 2000, 2001) desarrollaron la teoría de la atipicidad antipsicótica en base a la rapidez de disociación del fármaco respecto del receptor D₂, de manera que, a igual porcentaje de ocupación de receptores, habría diferencias con respecto al tiempo que permanece el fármaco ocupando el receptor que bloquea, criticando a su vez la previa teoría de antagonismo serotoninérgico.

Llama la atención que todos estos autores fundamentales para la defensa del concepto antipsicótico atípico no citan el concepto inicial asociado a la clozapina (Stille y Hippius, 1971), ni a (Costall y Naylor, 1975), ni a (Rebec *et al.*, 1979) y aluden a que, como hemos dicho antes, éste estaba en el aire¹¹⁷ del proceder farmacológico/clínico tras la primera aparición de la clozapina. Con respecto a esta idea, Hippius aporta el testimonio de su experiencia personal con Janssen del que dice (Gründer *et al.*, 2009):

*Debido a que la clozapina no inducía catalepsia en animales, Paul Janssen consideró inicialmente que “no era un neuroléptico” (Hans Hippius: comunicación personal), lo cual era cierto, teniendo en cuenta que la definición original de neuroléptico estaba ligada a la inducción de catalepsia. En discusiones posteriores entre Janssen y Hippius en reuniones científicas, Janssen admitió que la clozapina, en todo caso, es un “neuroléptico atípico”. Por lo tanto, Janssen involuntariamente se convirtió en el patrón de la denominación de la clozapina y todos los siguientes antipsicóticos atípicos.*¹¹⁸

¹¹⁷ A modo de ejemplo, en la década de los ochenta se empleaba el término antidepresivos atípicos para aquellos que no actuaban ni como inhibidores de la monoamino oxidasa ni como inhibidores de la recaptación de monoaminas (Maj, 1982). Lo que se salía del pensamiento inductivo esperado era atípico.

¹¹⁸ *Because clozapine did not induce catalepsy in animals, Paul Janssen judged initially that it was “no neuroleptic” (Hans Hippius, personal communication), which was true, bearing in mind*

Y se supone que, de esta corriente de aire cargada de excepciones a lo neuroléptico, la idea de antipsicótico atípico acabó precipitando en los campos de la psicofarmacología.

Pero claro, Janssen se mantuvo fiel al concepto de neuroléptico. En la entrevista que concedió al historiador de la psiquiatría (Healy, 1998b) criticó con dureza la idea de antipsicótico atípico:

En mi opinión, un buen compuesto para el tratamiento de pacientes con síntomas parecidos a la intoxicación por anfetaminas son los medicamentos que tendrán un efecto muy claro sobre las alucinaciones, los delirios, mejorarán el contacto humano y, si es necesario, son activos contra la agitación psicomotriz sin efectos secundarios. Esto es lo que deberíamos estar buscando y este no es el caso en absoluto con la clozapina. Es prácticamente imposible tratar casos agudos con clozapina sin tener problemas terribles con el bloqueo alfa, por ejemplo. La mayoría de los pacientes con clozapina que he visto están severamente sedados. Esto no es lo que queremos. Pero es comprensible que, si los pacientes son problemáticos en un entorno hospitalario y si están siendo tratados con neurolépticos fuertemente sedantes, las enfermeras lo pasen mejor y estén satisfechas. Bueno, si este es el criterio, entonces sí. Quizás exagero un poco, pero, en mi opinión, todo este campo de los llamados “neurolépticos atípicos” es pura invención. No sabría definir un neuroléptico atípico; ¿Qué diablos significa eso? La palabra neuroléptico, acuñada por Jean Delay, tiene un significado muy específico. Es por definición un compuesto que puede inducir efectos secundarios extrapiramidales.¹¹⁹

that the original definition of a neuroleptic was tied to the induction of catalepsy. In subsequent discussions between Janssen and Hippius at scientific meetings, Janssen admitted that clozapine, if at all, is an “atypical neuroleptic”. Thus, Janssen involuntarily became the naming patron of clozapine and all following atypical antipsychotics.

¹¹⁹ *In my opinion a good compound for the treatment of patients with symptoms resembling amphetamine poisoning are drugs that will have a very clear-cut effect on hallucinations, delusions, improve human contact and are active if necessary against psychomotor agitation without side-effects. This is what we should be looking for and this is not at all the case with clozapine. It is practically impossible to treat acute cases with clozapine without running into*

Como se ve se mantiene firme en un modelo de experimentación animal de las psicosis (que ayudó a fundamentar), aduce la falta de concreción definitoria del término y lo de antipsicótico atípico lo desestima al considerar que no iría más allá de un potente efecto sedativo, con un cierto cinismo farmacológico.

En la misma entrevista aduce que no se ha encontrado aún un antipsicótico no neuroléptico, lo que no está mal para las fechas que eran con un cierto sesgo de negación de ciertos fármacos, contradiciendo el testimonio previo de Hippius:

- *Entonces, ¿puede haber un antipsicótico que no sea un neuroléptico?*

- *Esto es lo que hemos estado buscando durante 50 años. Nosotros y otros nunca lo hemos encontrado. No me gusta la palabra antipsicótico. ¿Cuáles son los fármacos que sabemos que son de interés en el tratamiento de pacientes psiquiátricos graves? - los típicos neurolépticos y reserpina. ¿Qué otra cosa? No sé de nada más. Todo el mundo y su hermano han tratado de encontrar fármacos desprovistos de actividad neuroléptica pero activos en la clínica, pero cada vez que probamos tales compuestos en la clínica hemos fallado, como todos los demás, lamentablemente. Si la historia de la dopamina es correcta, no deberíamos sorprendernos.*¹²⁰

terrible problems with alpha blockade for instance. Most of the clozapine patients I have seen are severely sedated. This is not what we want. But it is understandable that if patients are troublesome in a hospital setting and if they are being treated with heavily sedating neuroleptics that the nurses have an easier time and are satisfied. Well, if this is the criterion, then yes. I may be exaggerating a little but, in my opinion, this whole field of the so-called "atypical neuroleptic" is a pure invention. I would not know how to define an atypical neuroleptic; what on earth does that mean? The word neuroleptic, as coined by Jean Delay, has a very specific meaning. It is by definition a compound that can induce extra-pyramidal side-effects.

¹²⁰ - *So, can you have an anti-psychotic that is not a neuroleptic?*

- *This is what we have been looking for for 50 years now. We and others have never found it. I don't like the word anti-psychotic. What are the drugs that we know to be of interest in the treatment of severely diseased psychiatric patients? - the typical neuroleptics and reserpine. What else? I don't know of anything else. Everybody and his brother has tried to find drugs devoid of neuroleptic activity but active in the clinic but each time we have tested such compounds in the clinic we have failed - like everybody else unfortunately. If the dopamine story is correct then we should not be surprised.*

Como se ve, las opiniones sobre lo que es un antipsicótico atípico no son unánimes y además con contradicciones irreconciliables. Parece que la valía de un concepto de farmacología clínica asienta más sobre el prestigio del autor que lo promulga que sobre la utilidad de su aplicación. Esto viene siendo así desde la idea fundacional de neuroléptico. Por esto no deja de ser llamativo que a pesar de lo descrito el término antipsicótico atípico ha alcanzado tanta difusión.

El prestigio de los antipsicóticos atípicos fue criticado por estudios clínicos basados en metaanálisis (Geddes *et al.*, 2000) y en la práctica real tal como el *US Clinical Antipsychotic Trials in Interventions Effectiveness (CATIE)* (Lieberman *et al.*, 2005) o el *Cost Utility of the Latest APDs in Schizophrenia Study (CUtLASS)* (Jones *et al.*, 2006) que indican que no habría ni una eficacia ni tolerabilidad global superior respecto de los antipsicóticos clásicos ensayados, salvo para la clozapina. Esto ha generado un debate sobre el uso de los antipsicóticos, el sentido del término antipsicótico atípico y la influencia de la industria farmacéutica. Se ha señalado que, aun siendo útiles, no han cumplido las expectativas generadas (Leucht, Kissling, *et al.*, 2009) y se ha llegado a dar a los antipsicóticos atípicos por liquidados (Kendall, 2011); véase la polémica y el debate entre el defensor de esta postura (Tyrrer y Kendall, 2009) respondido por (Meltzer, 2009), paladín del antipsicótico atípico.

Lo que está claro es que no se ha podido uniformizar el concepto de antipsicótico atípico respecto de un mecanismo de acción farmacológico, hay pues, varios mecanismos que pueden dar lugar a un efecto similar (Roth *et al.*, 2003). Así sería que la atipicidad antipsicótica de la tioridazina resulta de la actividad anticolinérgica intrínseca, la clozapina de la baja ocupación de receptores D₂, la amisulprida de la elevada selectividad por los receptores D₂, la risperidona por el antagonismo 5-HT_{2A} y el aripiprazol por el agonismo parcial D₂. Pudiendo, además, combinarse estos mecanismos en una misma molécula.

También han sido varios los autores que adoptando una concepción genérica del término antipsicótico atípico como aquel que presenta un amplio

índice terapéutico respecto de los extrapiramidalismos, critican la vaguedad e imprecisión de esta noción con un debate en el que se mezclan descripciones clínicas y especulaciones sobre los mecanismos de acción (Copolov, 1997; Farah, 2005; Gerlach y Peacock, 1995; Glazer, 2000; Jackson *et al.*, 1994; Kerwin, 1994; Klages *et al.*, 1993; Miller, 1997; Müller, 2002; Nutt, 1990; Stahl, 1998; Stip, 2000).

Los debates a propósito de qué es un antipsicótico atípico han sido orientados más a perseguir la idea de cómo se comporta la clozapina (piedra filosofal de los antipsicóticos atípicos), entregándose por lo tanto a discusiones de qué mecanismos de acción estarán detrás de ello. Buscando resultar eficaces se ha antepuesto el cómo al qué. Querríamos señalar unos trabajos, del ámbito francés (Azorin *et al.*, 1992; Bordet, 2004; Costentin, 2009b), que, si bien siguen el esquema referido anteriormente, postulan que se debe seguir trabajando en encontrar nuevas moléculas que siendo antipsicóticas dejen de ser neurolépticas, a la vez que critican lo inadecuado del término antipsicótico atípico, optando por la expresión antipsicótico no neuroléptico.

Tras lo expuesto, ciñéndonos a la clínica y dejando aparte criterios en modelos animales o farmacodinámicos, se puede plantear (tabla 4) que habría dos conceptos de antipsicótico atípico:

Tabla 4

Propuesta de definición de antipsicótico no neuroléptico

Concepto genérico, dimensional y continuo.
1. Actividad antipsicótica (frente a síntomas positivos).
2. Menor presencia de síntomas extrapiramidales.
Concepto estricto, categorial y discreto.
1. Actividad antipsicótica superior, particularmente frente a esquizofrenia resistente.
2. Sin provocación de síntomas extrapiramidales.
3. No aumento de prolactinemia.
4. Eficacia contras síntomas negativos.
5. No inducción de discinesia tardía.

Si aplicáramos un concepto genérico, el término atípico no resulta aplicable en tanto que el prefijo a- de raíz griega denota la ausencia de algo, la α privativa (RAE, 2009)¹²¹, luego no puede estar presente el rasgo en cantidad alguna (Fleischhacker, 2002). El número de antipsicóticos “a-típicos” sería bastante numeroso y dependería de cuál es el neuroléptico que se establece como punto de referencia para decir a partir de dónde se mide la menor presentación de extrapiramidalismos, encontrándonos antipsicóticos más o menos típicos (Dose, 2003). Puede dar lugar a situaciones que resultan curiosas; véase si establecemos al haloperidol como punto de referencia neuroléptica para medir los extrapiramidalismos, pues entonces la propia clorpromazina sería un antipsicótico “a”-típico, o con un cierto grado de tipicidad, ya que presenta menos extrapiramidalismos que el haloperidol (Martino *et al.*, 2018) y no parece que esto estuviera en la cabeza de los autores que planteaban la idea de antipsicótico atípico. Si, en cambio, aplicáramos un concepto estricto es posible que la clozapina se quedara como único fármaco que cumpliera todos los criterios propuestos.

A la vista de esta disparidad de criterios, no podríamos entender la difusión y prestigio del término antipsicótico atípico sin considerar otros aspectos del medio social en el que se da la psicofarmacología. Ya hemos referido que el término antipsicótico atípico había triunfado como una suerte de sello de calidad, siendo esto importante en tanto en cuanto a que marca diferencias con los neurolépticos a los que se empieza a aplicar el adjetivo clásico¹²². Esto no podría haber sido así sin la labor comercial de la industria farmacéutica (Waddington y Quinn, 2000), de la que se puede decir que resulta tan necesaria, como necesaria es la cautela con la que se debe tomar la labor de los departamentos de comunicación de estas empresas. Reflexionando sobre este particular (Stucchi-Portocarrero, 2019; Tamminga, 2000; Tyrer y Kendall, 2009) critican el uso por parte de los laboratorios del término antipsicótico atípico como vacío de contenido o simplemente equivalente a novedad. Una sentencia muy crítica al

¹²¹ El uso de la α privativa es igual para el inglés, francés y alemán.

¹²² *Classical* en inglés se entiende como tradicional, incluso conservador, dando un matiz a propósito de una falta de adaptación al avance de los tiempos en la modernidad.

respecto sería la de (Shorter, 2021): *La historia real de los atípicos muestra, una vez más, cómo la psicofarmacología fue degradada por la conversión de la ciencia en comercio.*¹²³

Teniendo su aspecto de verdad, la radicalidad con que se expresa apela a un puritanismo científico que evoca la escena bíblica de Jesús expulsando a los mercaderes del templo. Cualquiera que se quedara con esta frase diría que los antipsicóticos atípicos no son nada. Pareciera que en los tiempos actuales los debates a propósito de la psiquiatría y la psicofarmacología, y de la sociedad en pleno, cuando se ejerce la crítica si no es demolición no se pudiera hacer con cierto sosiego del entendimiento.

Nombrar todo esto es como invocar al Leviatán de la *Big Pharma*. Hay discusiones más que diversas a propósito de la maldad intrínseca de traficar con la salud de las personas (para los más roussonianos), o sea de empresas farmacéuticas que en una economía capitalista de mercado compiten para ganar dinero con las ventas de sus productos (para los más hobbesianos). No vamos a entrar en todo esto, menos aún en un debate ético-moral-antropológico sobre los fármacos y el derecho a la salud, pero está claro que los departamentos comerciales de las empresas farmacéuticas existen y tienen su influencia sobre la práctica científica y sus usuarios médicos/prescriptores.

Hay un concepto en la mercadotecnia en general, en la de los fármacos también, que es el de *Key Opinion Leader (KOL)* que en español podríamos traducir por líder de opinión clave. La idea se remonta a la obra de Paul Lazarsfeld (1944), de la Universidad de Columbia, a propósito de las influencias sobre la opinión del electorado norteamericano (Sismondo, 2015). Lazarsfeld estableció la teoría de los dos pasos en los procesos de comunicación hacia la sociedad. Según esto la manera que la difusión a través de los medios de

¹²³ *The real story of the atypicals shows, once again, how psychopharmacology was downgraded through the conversion of science into commerce.*

comunicación de masas precisaba unos intermediarios hacia el gran público caracterizados por su capacidad de influencia apoyados en su prestigio personal (en su capacidad de innovar y conocer), con los que además este público se podía identificar gracias a su carisma personal y su capacidad de comunicación, sin las cuáles el conocimiento quedaba sin transmitir. Una suerte de “predigestión” intelectual/emocional con lo que la información se absorbe más fácilmente, pero a su vez se pierde parte de una actitud crítica (a la manera del sano escepticismo cartesiano) de la práctica clínica. La teoría de los dos pasos se incorporó rápidamente a la práctica de la publicidad y comercialización de las empresas farmacéuticas (Katz, 2022).

Un *KOL* sería un profesional experto en un ámbito de la ciencia, los mejores en su campo, con el carisma, prestigio y reputación suficientes para lograr ser atendidos y así orientar la actividad de profesionales menos preparados en el ámbito del saber del que se ocupan. Los términos oráculo, sanedrín, pope, vaca sagrada o *influencer* parecen caricaturescos, pero en cualquier ámbito privado de las reuniones psiquiátricas se pueden escuchar estas cosas. Delay, Deniker, Kline, Lehmann, Janssen fueron enormes *KOLs*, quizá sin saberlo, pero sin la participación de las empresas farmacéuticas (Janssen es empresario mismamente) no habrían desarrollado su labor farmacoterapéutica. El manejo de la inmensidad de información médica que se genera hace que sea necesaria una labor de elaboración del saber para poder discriminar en su aplicación práctica.

Esto de los *KOLs* es más un asunto del comercio que de la ciencia, de manera que la búsqueda bibliográfica en PubMed de “*key opinion leader*” y “*mental health (MeSH)*” o “*psychiatry (MeSH)*” no rinde artículo relevante sobre el asunto. Ha sido un reciente libro, más crítico que encomiástico, sobre la historia de la psicofarmacología (Shorter, 2021) el que le dedica un capítulo entero en el que se discute la figura del *KOL* y la prescripción de psicofármacos, que van desde los escándalos de pagos monetarios a una genuina y sincera labor de divulgación del conocimiento. En la actualidad, la declaración de intereses

(económicos) se ha convertido en una rutina estandarizada de la comunicación científica (Clinckemaillie *et al.*, 2022). Si hubiera que hablar de *KOLs* en el ámbito de los antipsicóticos (atípicos), en una opinión que no deja de ser personal y sin calificación moral del asunto, serían Herbert Y. Meltzer, John M. Kane y Stephen M. Stahl los que tendrían más influencia y difusión sobre los profesionales de la psiquetría. Es difícil de establecer con rotundidad la siguiente idea, pero es necesario plantearse si el término antipsicótico atípico hubiera alcanzado tal difusión sin un sostén ideológico, de figuras de prestigio defendiendo su creación, que intentara asimilar los nuevos antipsicóticos a partir de la década de los noventa con la clozapina como faro de la navegación psicofarmacológica antipsicótica. Algo parecido sucedió a Delay, Deniker y Janssen con la noción de neuroléptico; algo de todo esto también tiene que ver con el autor y la autofascinación por la obra propia, Pigmalión y Galatea siguen vigentes.

5.15.- Enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy y antipsicóticos.

La enfermedad de Parkinson y más aún la demencia por cuerpos de Lewy suponen la piedra de toque de los antipsicóticos atípicos. Una especie de ordalía clínica, consistente en ser capaz de disponer de eficacia antipsicótica en pacientes con un sistema extrapiramidal frágil y vulnerable.

La enfermedad de Parkinson es un proceso neurodegenerativo en el que se pierden las neuronas dopaminérgicas situadas en la *substantia nigra* (Bloem *et al.*, 2021). Éstas presentan unas inclusiones neuronales conocidas como cuerpos de Lewy. En el caso de la demencia por cuerpos de Lewy, se podría decir, si se permite la simplificación, que es como una corticalización de la enfermedad de Parkinson (Prasad *et al.*, 2023), ya que estas inclusiones y la pérdida neuronal se localizan tanto a nivel subcortical como cortical. Si la enfermedad de Parkinson resulta sensible a la administración de fármacos antagonistas de la dopamina, en el caso de la demencia por cuerpos de Lewy esta vulnerabilidad está aún más acentuada, tanto es así que esto ha sido recogido dentro de las características clínicas que apoyan el diagnóstico de la enfermedad (Yamada *et al.*, 2020).

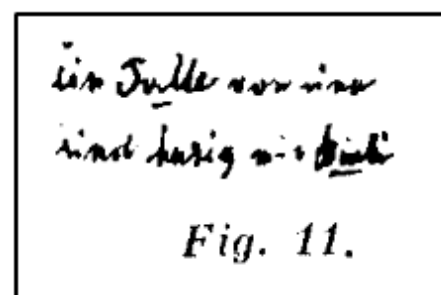
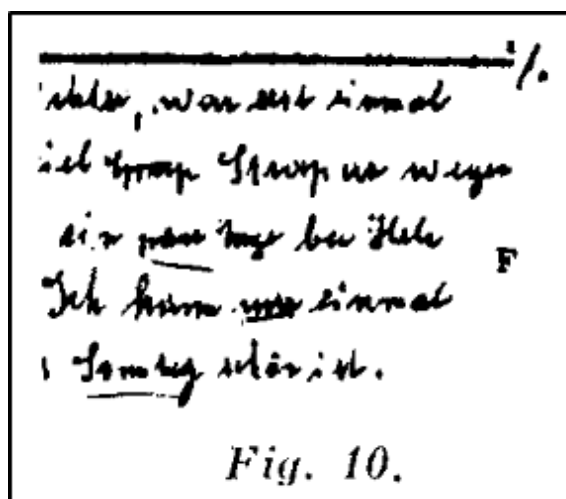
Por mucho que de las teorías dopaminérgicas de las psicosis nos puedan llevar a pensar que no se esperaría la presencia de patología psicótica eso no es así. Se estima una prevalencia de alucinaciones (sobre todo visuales) del 28% en la enfermedad de Parkinson (Ravandi *et al.*, 2023) y en la demencia por cuerpos de Lewy la presentación de alucinaciones visuales sería una de las características principales para el diagnóstico (Yamada *et al.*, 2020). Reducir estas patologías a una mera disminución de los niveles de la dopamina cerebral es un simplismo que no da cuenta de la compleja neurobiología afectada. Más aún, cuando, en nuestro medio social, la inmensa mayoría de estos pacientes reciben tratamientos dopaminérgicos (Weintraub *et al.*, 2022).

Los datos procedentes de la época anterior al tratamiento dopaminérgico nos indican que ya se daban cuadros psicóticos en la enfermedad de Parkinson y que no todos se deben exclusivamente al tratamiento farmacológico. Cabe la posibilidad de que muchos de estos cuadros se dieran en pacientes con parkinsonismos postencefalíticos, en los que los síntomas psicóticos son más frecuentes. Una evolución natural de la enfermedad de Parkinson y de sus síntomas psiquiátricos similar a la contemporánea ya fue descrita por Regis en 1906 [citado en (Factor *et al.*, 1995)], con una mayor frecuencia de cuadros depresivos al comienzo de la enfermedad y de cuadros psicóticos en los estadios avanzados.

Como curiosidad de la analogía entre estas patologías y el uso de neurolépticos véase como la micrografía asociada a la enfermedad de Parkinson (imagen 50) era una observación muy difundida, incluso valorada para el diagnóstico, en la medicina de principios del s. XX (Eliasberg *et al.*, 1961), lo que alude a las consideraciones de Haase a propósito de la micrografía como indicativo de neuroleptización óptima (Haase, 1961).

Imagen 50

Micrografía en la enfermedad de Parkinson



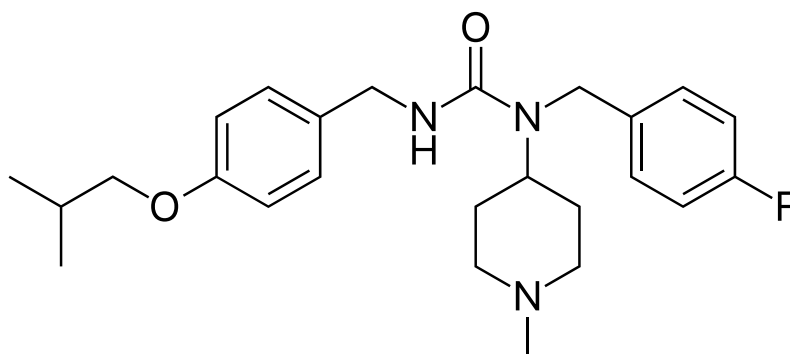
(Eliasberg *et al.*, 1961)

Como el tratamiento farmacológico de la psicopatología en general es sintomático, antes que fisiológico, nos enfrentamos a la contradicción de usar neurolépticos/antipsicóticos (todos tienen actividad antagonista de la dopamina) que parkinsonizan, en una patología que ya está parkinsonizada y con deficiencia de dopamina. Frente a esto cualquiera se decidiría por los antipsicóticos atípicos. De tal manera que podríamos plantear una definición clínica (un reto neuropsiquiátrico) en la que un antipsicótico atípico sería aquel que resulta eficaz en tratar los síntomas psicóticos de una enfermedad de Parkinson / demencia por cuerpos de Lewy sin empeorar sus síntomas extrapiramidales. Sería la demencia por cuerpos de Lewy el mayor desafío de este planteamiento, debido a que por su especial sensibilidad a los antagonistas dopaminérgicos la demencia por cuerpos de Lewy ha sido denominada como el papel tornasol de la atipicidad de los antipsicóticos (Baskys, 2004). También se ha recogido este aspecto dentro de los criterios a considerar un antipsicótico como atípico (Kinon y Lieberman, 1996).

La pimavanserina se desarrolló por Acadia Pharmaceuticals siguiendo la idea del antagonismo 5-HT_{2A} que ya hemos expuesto en los antipsicóticos. La intención era actuar como potenciador de la eficacia y atenuador de los efectos secundarios de otros antipsicóticos (Gardell *et al.*, 2007). Ya se ha señalado que actúa como potente antagonista/agonista inverso del receptor 5-HT_{2A} y como moderado antagonista/agonista inverso del receptor 5-HT_{2C} (Cummings *et al.*, 2014; Stahl, 2016).

Imagen 51

Pimvanserina



La pimavanserina es el único fármaco aprobado por la FDA (2016) para el tratamiento de los síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson, con el dato de una menor mortalidad como apoyo de su indicación (Layton *et al.*, 2023). Ya se ha empezado a hablar de la pimavanserina como un antipsicótico atípico (Lyons *et al.*, 2019), lo que pareciera un ejercicio excesivamente voluntarioso. También hay alguna serie de pacientes que no han respondido a pimavanserina en los que se ha ensayado la clozapina en ensayo abierto (Thames y Ondo, 2023).

La tendencia en el tratamiento de las psicosis asociadas a la enfermedad de Parkinson ha sido a emplear a dosis bajas a los antipsicóticos atípicos por analogía. Antes que indicar clozapina, con todos sus problemas de efectos secundarios e impresionando de superior eficacia, se ensayaba sobre todo la quetiapina y algo menos olanzapina, aripiprazol, ziprasidona o risperidona (Divac *et al.*, 2016; Friedman, 2011; Samudra *et al.*, 2016; Weintraub *et al.*, 2011; Zahodne y Fernandez, 2008). Los metaanálisis más recientes sobre el asunto (Iketani *et al.*, 2017, 2020; Jethwa y Onalaja, 2015; Wilby *et al.*, 2017), tan sólo incluían dieciséis ensayos con la necesaria calidad para ser evaluados, de los que se concluye que la clozapina y la pimavanserina serían los fármacos de primera línea, y si acaso, en segunda posición estaría la quetiapina, sin afectar, o con mínimas alteraciones sobre la enfermedad de Parkinson, teniendo en cuenta que el resto de antipsicóticos no pudieron demostrar eficacia de forma consistente, en parte debido al reducido número de casos incluidos en los ensayos.

Nos llama la atención que los dos fármacos antagonistas de la dopamina que parecen los más útiles son la clozapina y la quetiapina, coincidiendo que son estos dos los que no llegan a saturar la ocupación de los receptores D₂, aún a dosis crecientes, tal como se reflejó anteriormente en esta memoria. Estas conclusiones deberían ser tomadas con razonables reservas. Si esto es así en la enfermedad de Parkinson, tanto más en la demencia por cuerpos de Lewy, en la que los estudios controlados son más escasos aún. Muchas veces se ensayan antipsicóticos atípicos (pimavanserina incluida) de manera análoga a lo que se

viene practicando en la enfermedad de Parkinson. Ciertamente es que, con escasa eficacia y menor tolerancia, tendiéndose a ensayar tratamientos con inhibidores de la colinesterasa (Hershey y Coleman-Jackson, 2019; Kyle y Bronstein, 2020; Odawara *et al.*, 2019). La única revisión sistemática sobre el tratamiento de la demencia por cuerpos de Lewy (Stinton *et al.*, 2015) se remonta a ocho años y carece de estudios controlados con fármacos antipsicóticos de los que se puedan extraer conclusiones.

De lo que se ha recogido anteriormente se puede decir que, si bien las enfermedades parkinsonizantes resultan una buena prueba para contrastar el rasgo de atipicidad en cuanto a la capacidad para provocar extrapiramidalismos, otro asunto sería el rasgo de evaluar una eficacia superior frente a síntomas psicóticos positivos. ¿Cómo se podría contrastar la eficacia antipsicótica entre dos patologías tan distintas como una enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia resistente? Resulta difícil una respuesta precisa a este asunto y no deja de ser más que un planteamiento teórico que a la práctica clínica tampoco nos aporta más. Sí que nos vale para decir que este modelo clínico no resulta útil para delimitar la noción de antipsicótico atípico con la concepción estricta que hemos planteado anteriormente, mientras que para la concepción genérica sería perfectamente apropiada.

Si se permite una analogía entre el tratamiento de las psicosis asociadas a la enfermedad de Parkinson y la demencia por cuerpos de Lewy con el Tour de France, pareciera que la clozapina sube en solitario el puerto de montaña de categoría especial (el Col de Tourmalet, por ejemplo), seguido a cierta distancia por la pimavanserina. Ahora si te pones a subir también el puerto de montaña de categoría especial de la esquizofrenia resistente (digamos el Alpe d'Huez), pues la clozapina se quedaría sola y acabaría vencedora en los parisinos Champs-Élysées. Todo esto si de ser antipsicótico eficaz y no provocar extrapiramidalismos es de lo que hablamos, o lo que es lo mismo de ser un antipsicótico atípico, valga la redundancia, no comportarse como un neuroléptico.

5.16.- Las clasificaciones de los antipsicóticos.

Ya hemos aludido antes al afán humano por el orden y la nominación. En cuanto a la medicina y a la psiquiatría en particular esto es tanto así a raíz de que el pensamiento científico se va imponiendo en la era Moderna. Las clasificaciones en psicofarmacología, y en el ámbito de los neurolépticos en particular, se han caracterizado por la falta de homogeneidad de los criterios y el marcado subjetivismo (Coper y Selbach, 1967; Freyhan, 1961; Kline, 1959; Shepherd, 1980; Villeneuve, 1970). Por lo general la clasificación en psicofarmacología esta se ha realizado al principio en torno a la estructura química y el efecto clínico y en cuanto ha avanzado el conocimiento se ha ido incorporando el mecanismo de acción (Kline, 1980).

El término neuroléptico fue acuñado en 1955 con dos fármacos, la reserpina y la clorpromazina; conforme fueron sintetizándose más moléculas neurolépticas empezaron a apreciarse diferencias. Si bien Delay y Deniker realizaron una clasificación en 1957 que extendieron al resto de la psicofarmacología, no reconocieron una necesidad de más subdivisiones en la categoría neuroléptico, empezando a introducir la estructura farmacológica de los diferentes grupos farmacológicos (reserpina, fenotiazinas, butirofenonas) de una manera que influiría a lo largo del tiempo (Delay y Deniker, 1961b). Como se ve tras un mismo efecto clínico no hay una homogeneidad ni de estructura química ni de mecanismo de acción, aunque en aquel momento esto no lo pudieran tener tan claro.

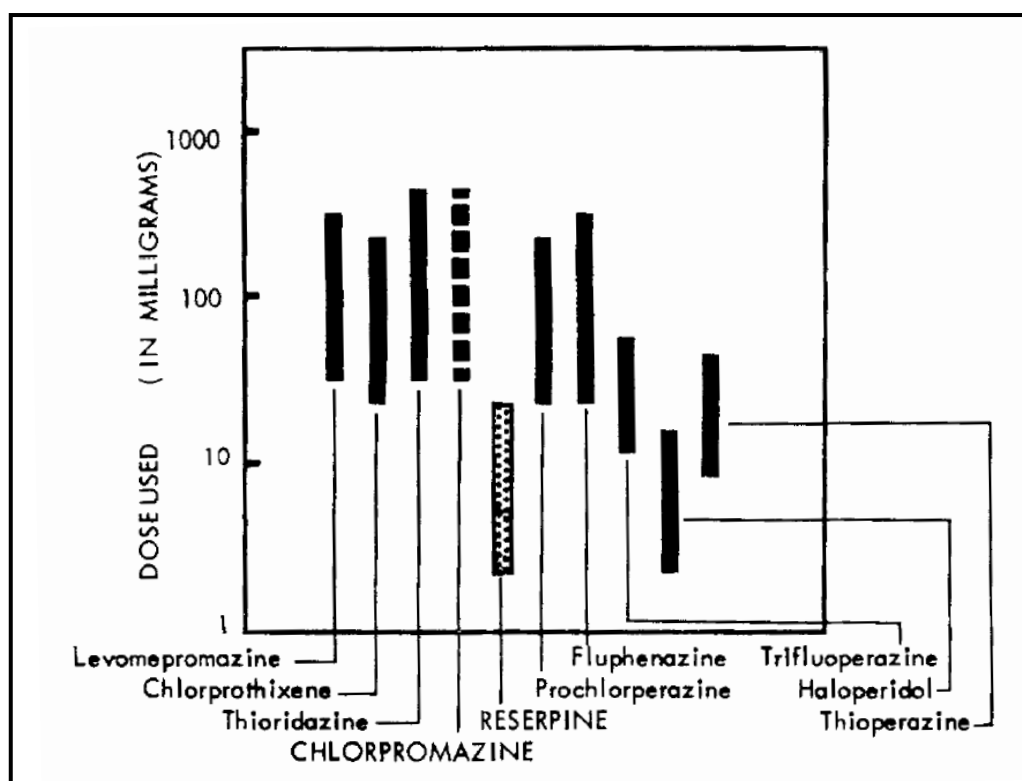
La primera distinción que se introduce dentro del grupo de los neurolépticos corresponde a Lambert, que trabajaba en el Hôpital Le Vinatier de Lyon. Cuando publica su trabajo refiere que han podido ensayar hasta setenta fármacos de los que se pretendía actividad neuroléptica (Lambert y Revol, 1960)¹²⁴. De esta experiencia clínica y de los ensayos en animales que hacía

¹²⁴ Los datos los presentó primero en Roma (1958), en el 1^{er} Congreso del Collegium International Neuro-Psychopharmacologicum y según él le costó el enfrentamiento personal con Delay que no se mostró muy conforme con sus ideas que le discutían la preponderancia en el ámbito de los neurolépticos (Healy, 2000b).

Courvoisier, que distinguía entre fármacos sedativos y cataleptogénicos, establece en cuanto a los neurolépticos (imagen 52) que los habría sedativos e incisivos (por esto entiende eficacia frente a los síntomas psicóticos positivos y en el ratón de laboratorio una potente capacidad de revertir los efectos de la apomorfina), de manera que los sedativos presentaban menos alteraciones extrapiramidales y los incisivos presentarían más (expresado en el ratón de laboratorio como capacidad para provocar catalepsia). Ante esto plantea que habría que redefinir el concepto neuroléptico donde deben caber fármacos que van desde el haloperidol a la tioridazina, situando la clorpromazina en el medio de la dimensión descrita.

Imagen 52

Clasificación de los neurolépticos



(Lambert y Revol, 1960)

Estas ideas las desarrollaron (Lambert y Broussolle, 1961) planteando que la relación entre los efectos extrapiramidales y la eficacia antipsicótica no era tan firme e insoluble como se venía defendiendo y que tampoco el valor predictivo

de la estructura química de la eficacia clínica era el que se esperaba. La idea que trascendió de Lambert fue la de la dimensión incisivo-sedativa que caló entre los psiquiatras clínicos y se usó ampliamente.

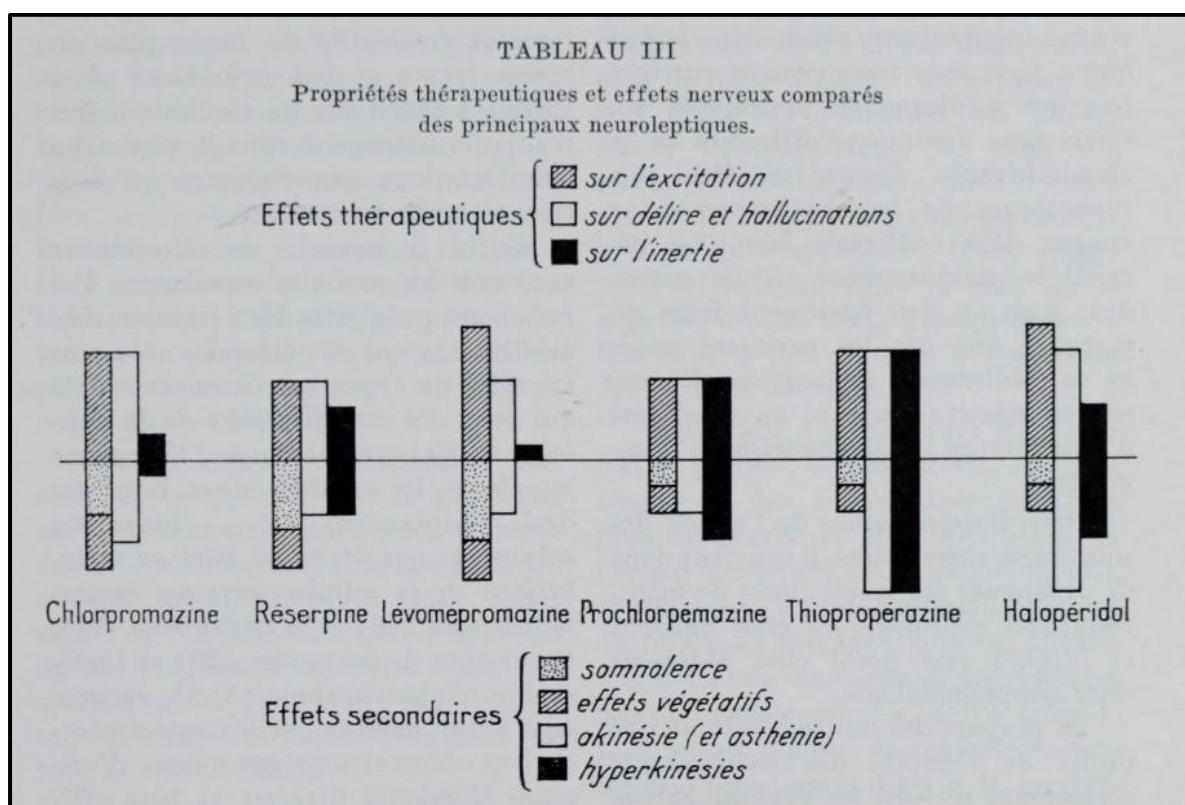
Volviendo a la escuela del Hôpital de Sainte Anne, esta acabaría por reconocer que los neurolépticos eran diversos en cuanto a efectos secundarios y a actividad clínica, no sabemos si influenciados por la anterior aportación de Lambert. Una propuesta de (Pichot, 1960) introduce tres dimensiones (delirante/alucinatoria, atimia y ansiedad) según su eficacia sobre estos síntomas. Esta idea no tuvo posterior desarrollo ni tampoco mucha difusión. Por su parte Delay y Deniker plantearon el uso de unos histogramas, en un principio más como descripción que como clasificación, en el que se describía una acción diversa en tres dimensiones (imagen 53), frente a la excitación (de naturaleza maníaca y psicótica), a delirios y alucinaciones (síntomas psicóticos positivos) y la inercia (síntomas psicóticos negativos) (Delay y Deniker, 1961a). Más adelante, en particular por parte de Deniker, se siguió desarrollando este planteamiento de descripciones clínicas (Deniker y Ginestet, 1975), en torno a un eje dimensional que en esta ocasión lo establecen entre los polos sedación/desinhibición.

Siguiendo esta escuela francesa con su línea clínica de los neurolépticos, (Colonna y Petit, 1979) establecieron la noción de neuroléptico bipolar (proclorperazina, tioproperazina, haloperidol, pimozida y sulpirida) los cuáles presentarían actividad estimuladora a dosis bajas y sedativa a dosis elevadas, enfrentándolo al de neuroléptico monopolar (clorpromazina, levomepromazina y tioridazina), los cuáles actuarían como sedativos desde el principio de su administración. Este planteamiento abre la posibilidad a considerar una acción diferente en función de la dosis administrada para un mismo fármaco. La idea la desarrollamos para la risperidona (Alcántara y Barcia, 1999) y es aplicable a otros antipsicóticos tales como la amisulprida, la quetiapina o el aripiprazol. El análisis de este modelo con los datos de un metaanálisis es difícil debido a la reducción de datos que esta metodología comporta.

La idea de combinar la descripción clínica de la acción del fármaco con la descripción paralela de la estructura farmacológica, con el ánimo de establecer una relación más precisa de lo que posiblemente se disponía, fue dada en llamar la clasificación fármaco-clínica francesa (imagen 54) de la psicofarmacología (Deniker, 1980; Deniker y Ginestet, 1975). Desarrollando este planteamiento y ampliándolo al resto de la psicofarmacología, de una manera análoga al trabajo de (Pichot, 1960), realiza una representación multidimensional (Poirier-Littré *et al.*, 1975) con la intención de desprenderse de valoraciones subjetivas tal como se expone a continuación (imagen 55).

Imagen 53

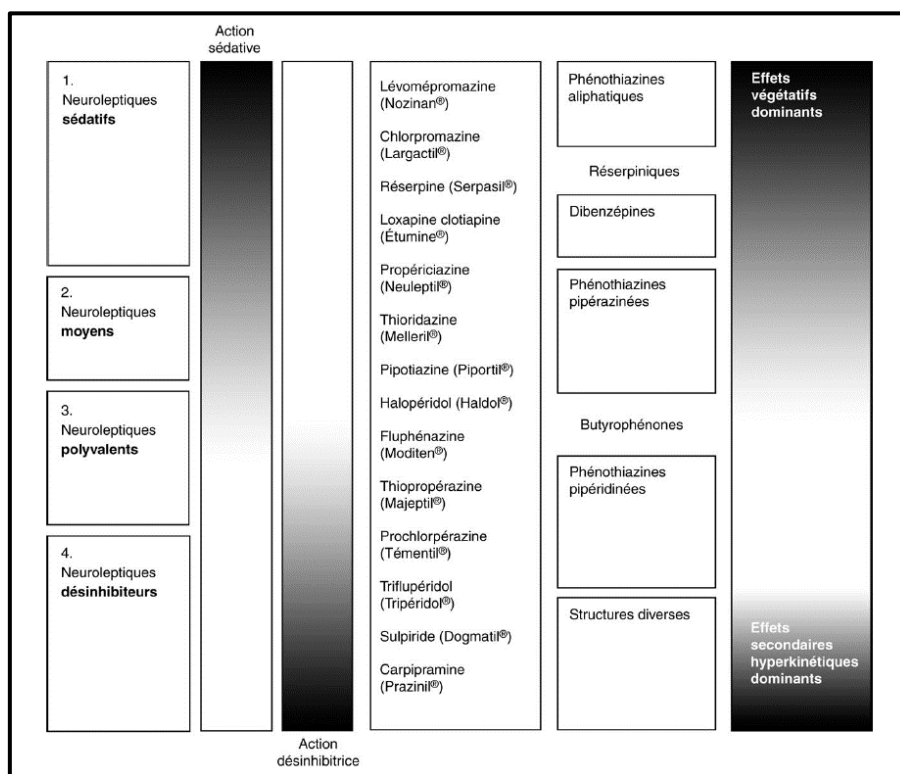
Clasificación de los neurolépticos



(J. Delay y Deniker, 1961a)

Imagen 54

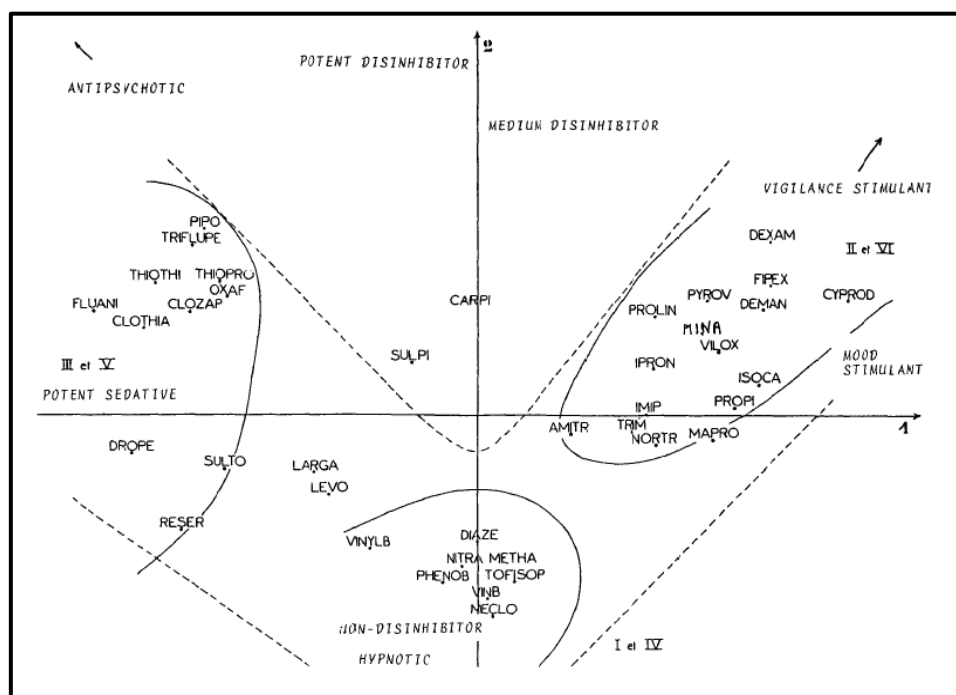
Clasificación fármaco-clínica francesa



(Deniker y Ginestet, 1975)

Imagen 55

Clasificación multidimensional de la psicofarmacología

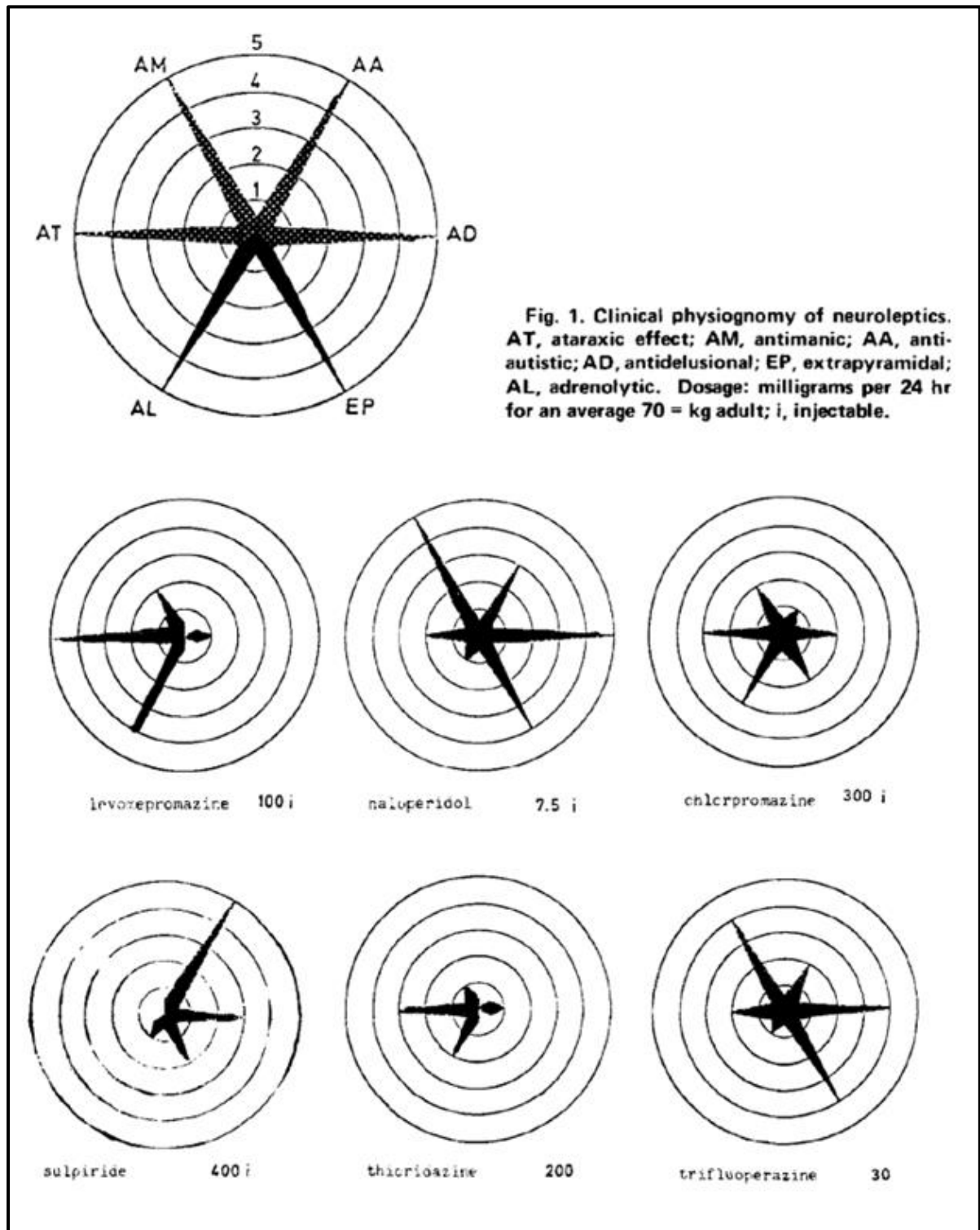


(Poirier-Litré et al., 1975)

Por otra parte, la escuela de Lieja, liderada por Jean Bobon (1966), que había participado de la aplicación clínica del haloperidol, desarrolla una clasificación multidimensional que denominan poéticamente fisonomía, en cuanto a aspecto exterior, véase clínico, al rostro de los fármacos (Bobon *et al.*, 1972; Collard, 1974). También se la ha conocido como rosa de Lieja (imagen 56). Establecen seis dimensiones, véase atarática, antimaníaca, antiaustista, antidelirante, extrapiramidal y adrenolítica. Establecen una escala discreta de cinco niveles desde sin efecto a muy potente, que es establecido de forma subjetiva por los clínicos en función de su experiencia. Este tipo de clasificaciones, centrada en la descripción clínica, no tuvo mucha difusión, siendo superada por la línea de clasificaciones que había marcado el pensamiento fármaco-clínico francés, de hecho, Deniker criticó que no permitía hacer comparaciones más que cualitativas entre diferentes fármacos (Collard, 1974). Hay un trabajo diseñado para validar esta clasificación de forma objetiva a partir de datos de experimentación animal (Kelder, 1982).

Imagen 56

La rosa de Lieja



(Bobon *et al.*, 1972)

Esta idea de la fisionomía clínica de la rosa de Lieja generó un cierto debate en particular en psiquiatras del Norte de Europa. El análisis multivariante que realiza de este modelo (Kristjansen, 1974) le lleva a concluir que se podría reducir a un modelo bipolar. Por otra parte, en un intento de clasificación desde los modelos animales, dejando al lado la apreciación subjetiva y empleando la relación entre varios tests que expresan los efectos sobre la movilidad y los que predicen un efecto antipsicótico (Nielsen, 1974). En la tabla del estudio (imagen 57) se refleja la relación entre la reducción de la movilidad (que considera predictivo de la sedación) y revertir los efectos del metilfenidato (postulado como antidelirante). La relación obtenida permite una clasificación numérica de los datos experimentales. Esta línea de pensamiento se ha aplicado en la propuesta clasificatoria que desarrollamos Tampoco tuvo mucha difusión esta idea entre los clínicos.

Imagen 57

Ratio entre la capacidad de revertir los efectos del metilfenidato y los efectos motores de los antipsicóticos en ratas.

« Motility reduction/methylphenidate antagonism » ratio in mice (ED ₅₀)			
	Motility reduction (Sedative)	Methylphenidate antagonism (antidelusional)	S : D ratio
Chlorpromazine	2.1	4.0	0.5
Chlorprothixene	0.4	0.7	0.6
Clopentixol	1.1	1.2	0.9
Haloperidol	0.2	0.06	3
Flupentixol	1.3	0.15	9
Perphenazine	0.6	0.06	10
Fluphenazine	0.8	0.04	20

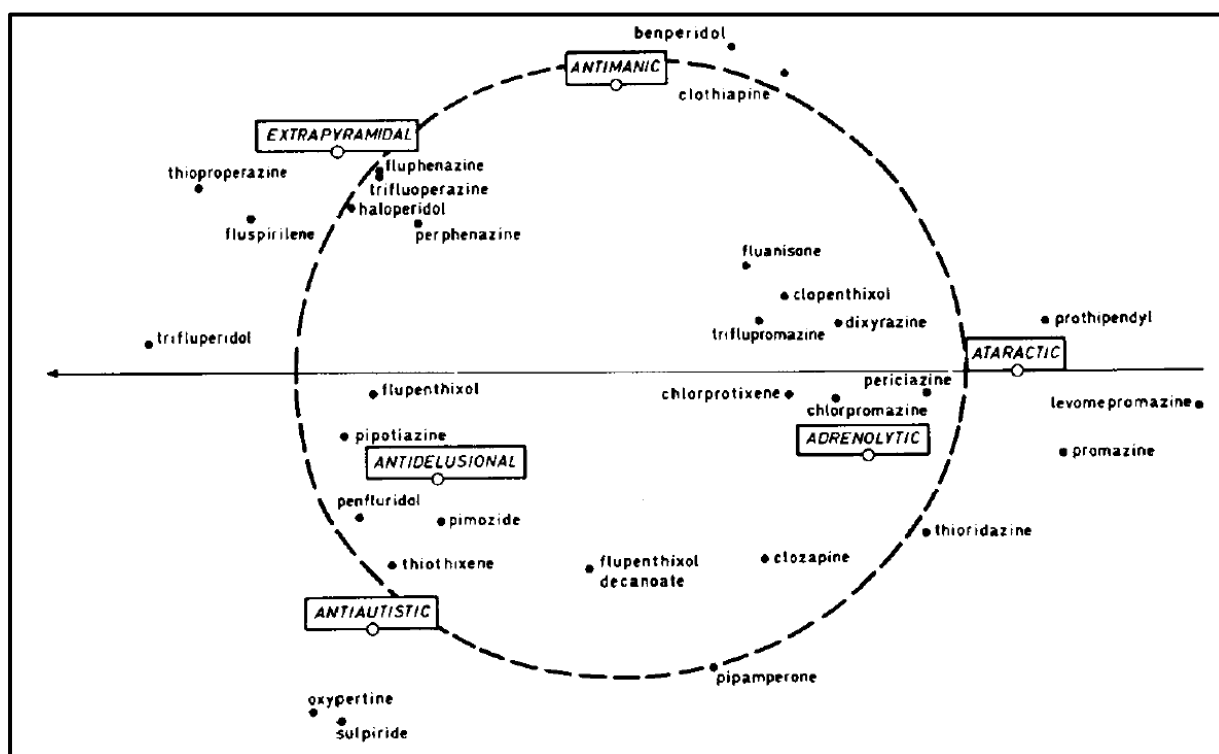
(Nielsen, 1974)

Una amalgama de la descripción de Lambert y de Delay y Deniker, junto con un intento de paralelismo de la estructura farmacológica reforzado por Janssen dominó el pensamiento psiquiátrico en cuanto a clasificación de los neurolépticos hasta cumplida la década de los setenta (Arnold *et al.*, 1970; Janssen, 1970).

Siguiendo en el equipo de Janssen se intentó una clasificación aplicando el análisis factorial al modelo de la rosa de Lieja de manera similar al que había realizado la escuela del Hôpital de Sainte Anne. Aplicando un análisis espectral (imagen 58), que permite realizar gráficos con la disposición espacial según los factores considerados, llega a la conclusión de que hasta el 85% de la variabilidad es achacable al factor atarático y antidelirante (Lewi, 1975, 1976).

Imagen 58

Clasificación según análisis espectral de los antipsicóticos



(Lewi, 1975)

Las clasificaciones basadas en descripciones clínicas junto a estructurales se verían respaldadas en las clasificaciones de la OMS. Véase el antecedente del primer informe, el número 371, sobre psicofármacos (OMS, 1967) y el sistema actual en vigor desde 1982, llamada clasificación anatómica, terapéutica y química, más conocida por su acrónimo en inglés ATC¹²⁵ (imagen 59) que pretende recoger en su sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco. Como se ve en la actualidad, no se hacen consideraciones a propósito del carácter atípico o no de los diferentes antipsicóticos.

Imagen 59

Clasificación anatómica, terapéutica y química de los antipsicóticos

The screenshot shows the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology website. The header includes the WHO logo and the text 'WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology' and 'Norwegian Institute of Public Health'. The main content area is titled 'ATC/DDD Index' and lists various drug classes under the N05 category. The list includes N05A Antipsychotics, N05AA Phenothiazines with aliphatic side-chain, N05AB Phenothiazines with piperazine structure, N05AC Phenothiazines with piperidine structure, N05AD Butyrophenone derivatives, N05AE Indole derivatives, N05AF Thioxanthene derivatives, N05AG Diphenylbutylpiperidine derivatives, N05AH Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines, N05AL Benzamides, N05AN Lithium, and N05AX Other antipsychotics. The page is last updated: 2023-01-23.

Conforme progresó el conocimiento farmacológico y neurobiológico, en particular a partir de la década de los ochenta, se realizaron intentos de clasificar los psicofármacos de forma objetiva. Véase a partir de exploraciones con el electroencefalograma (Fink, 1980), pero sobre todo a partir de la capacidad de bloquear los diferentes neuroreceptores (Gerlach, 1991; Hyttel *et al.*, 1983; P. A. Janssen y Awouters, 1994; Kane y Freeman, 1994; Meltzer *et al.*, 1989; Preskorn

¹²⁵ *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system* (WHO collaborating centre for drug statistics methodology, 2023).

y Germann, 2019); véase un ejemplo en (imagen 60). Todo esto da lugar a tablas que para simplificar se elude la cifra de la pK_i ¹²⁶ para el receptor en cuestión disponiendo cruces para ilustrar la mayor o menor actividad (imagen 61). También se han difundido y celebrado el uso de gráficos de sectores (imagen 62) con estos mismos datos (Goldstein, 1995; Sumiyoshi, 2008) o unos gráficos que muestran los diversos mecanismos de acción (imagen 63) (Stahl, 1999).

Imagen 60

Ecuación clasificatoria de los antipsicóticos según los pK_i de los receptores D_1 , D_2 y $5-HT_2$

Classification analysis of 37 putative APDs based on pK_i values for D-1, D-2 and 5-HT₂ receptor binding sites of 20 reference drugs Equation to classify antipsychotic drugs: $\text{Log } Y = 0.520 \times pK_i \text{ D-1} + 1.952 \times pK_i \text{ D-2} - 1.544 pK_i \text{ 5-HT}_2$ $\text{Cutoff Point} = \frac{1}{2} (\text{Log } Y_{\text{typ}} + \text{Log } Y_{\text{atyp}}) = 6.48$			
Typical	Log Y Score	Atypical	Log Y Score
Thiothixene	10.64	Loxapine*	6.15
Butaclamol	9.88	Amoxapine*	5.10
Benperidol	9.82	SCH 23390	5.03
Prochlorperazine	9.45	RMI-81582	5.00
Haloperidol	9.28	Tiospirone	5.00
Pimozide	8.98	Rilapine	4.72
Methiothepin	8.95	Clozapine	4.36
Perphenazine	8.89	Melperone	4.22
Fluphenazine	8.84	CSG 10746	4.22
c/s-Flupentixol	8.62	Tenilapine	4.02
Molindone	8.55	Ritanserine	3.99
Moperone	8.38	Setoperone	3.96
Trifluoperazine	8.33	Fluperlapine	3.84
Spiroperone	7.98	Perlapine	3.52
Zotepine*	7.83	Amperozide	3.25
HP-370*	7.30	FG-5803	2.73
Chlorpromazine	7.08	Pipamperone	2.32
Clothiapine	6.93		
Thioridazine	6.92		
Mesoridazine	6.88		

(Meltzer *et al.*, 1989)

¹²⁶ El $-\log K_i$ (constante de disociación del fármaco respecto del receptor).

Imagen 61

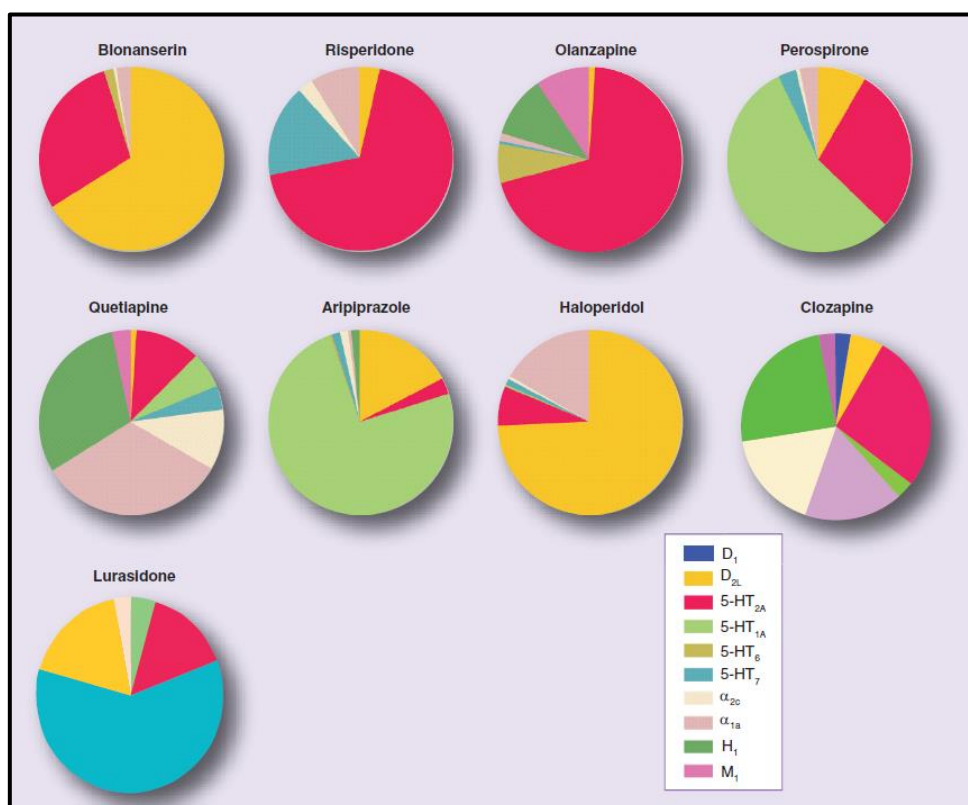
Clasificación de antipsicóticos de primera y segunda generación

Current nomenclature	Drug	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	Partial D ₂ agonism	Unknown mechanisms	H ₁	M ₁	M ₃	α ₁
FGAs	Haloperidol	+++++	+	+++	‡	‡	? D ₁ , D ₃ , D ₄	++	‡	‡	++++
	Fluphenazine	+++++	+	+++	++	‡	? D ₁ , D ₃ , D ₄ , D ₅	+++	+	+	++++
	Amisulpride	+++	?	?	?	‡	D ₃	?	?	?	?
	Risperidone	++++	++	+++++	+++	‡	? D ₁ , D ₃ , D ₄	+++	‡	‡	+++++
SGAs	Amoxapine, loxapine	++	+++	+++	++++	‡	? D ₁ , D ₃ , D ₄	++++	++	++	+++
	Ziprasidone	++++	++++	+++++	++++	‡	? D ₁ , D ₃ , D ₄	+++	+	+	+++
	Aripiprazole	++++	++++	++++	+++	+	? D ₃	+++		+	+++
	Bifeprunox	+ ?	?	?	?	+	?	?	?	?	?
	Olanzapine	+++	+	+++	+++	‡	? D ₁ , D ₃ , D ₄	++++	++++	+++	++++
	Quetiapine	++	+	++	+	‡	? D ₂ , D ₃	+++	++	+	++++
	Chlorpromazine	++++	+	++++	+++	‡	? D ₁ , D ₃ , D ₄	+++	+++	+++	++++
	Clozapine	++	++	+++	+++	‡	? D ₁ , D ₃ , D ₄	++++	++++	++++	++++

(Jindal y Keshavan, 2008)

Imagen 62

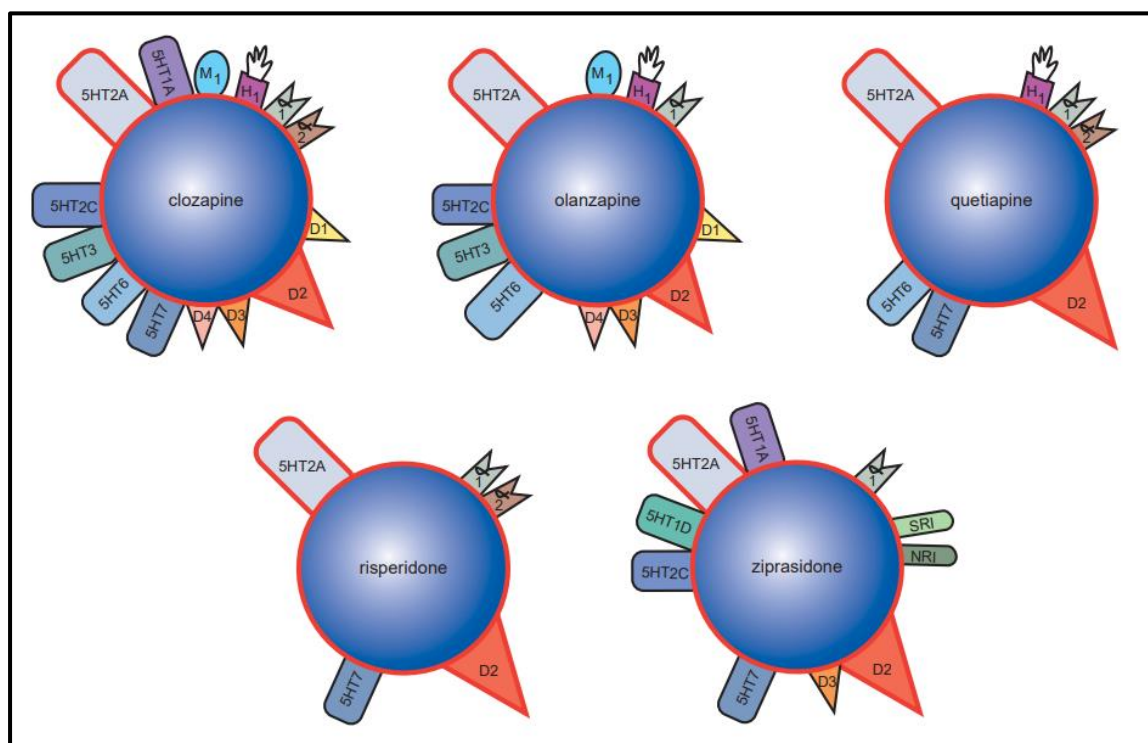
Clasificación de antipsicóticos por sectores de mecanismos de acción



(Sumiyoshi, 2008)

Imagen 63

Descripción gráfica de los mecanismos de acción de los antipsicóticos



(Stahl, 1999)

Si bien estas imágenes son ampliamente populares y no habrá congreso donde uno no las haya visto, no parece que ningún clínico, por lo menos en nuestro entorno, tome una decisión de indicación de un antipsicótico consultando estos gráficos, por encima del perfil clínico del fármaco.

Aunque el panorama de las publicaciones está dominado por los trabajos sobre los receptores hay autores que realizan propuestas clínicas, pero sin establecer un método objetivo de llevarlo a la práctica. Una de ellas, que atiende a los motivos de esta memoria (Costentin, 2009a) desarrolla el pensamiento de la escuela francesa, propone distinguir entre antipsicóticos neurolépticos y no neurolépticos, en función de su capacidad para provocar efectos extrapiramidales, y también de su efecto sobre los síntomas negativos, que llama antideficitarios.

El último y reciente trabajo sobre el asunto que nos ocupa es el de (McCutcheon *et al.*, 2023), de la universidad de Oxford. Parten de la preocupación sobre la falta de guías objetivas para indicar un tratamiento antipsicótico y consideran que la dicotomía neuroléptico clásico / antipsicótico atípico en muchos casos no atiende a las circunstancias clínicas que se pueden dar en cada paciente. Ante esto consideran que una aproximación valiosa sería la que considera los mecanismos de acción esperando cierta uniformidad clínica en cuanto a mayor similitud de estos, basado en los datos de los ensayos de una manera que adjetivan, enfáticamente, de agnóstica. Este planteamiento lo pretenden desarrollar intentando describir la que llaman huella dactilar, una especie de fisonomía de los mecanismos de acción, de cada fármaco antipsicótico. Con esto y con los efectos clínicos realizan un análisis de conglomerados (tabla 5, imagen 64) de lo que les resulta cuatro agrupaciones.

Tabla 5

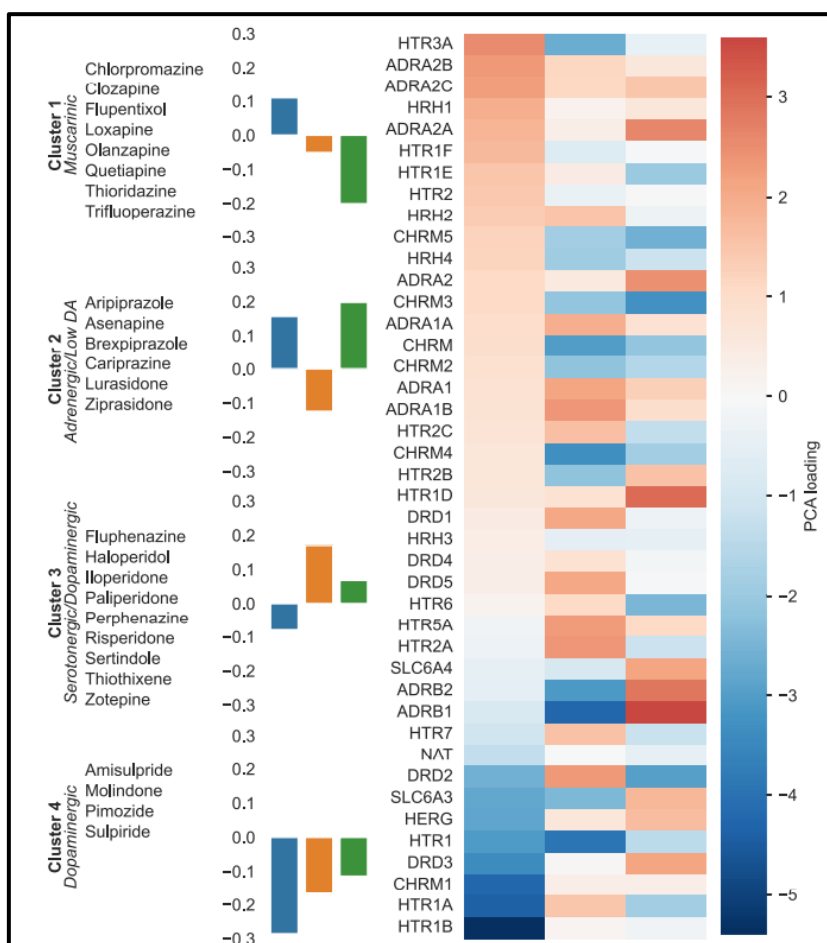
Conglomerados de antipsicóticos según mecanismos de acción

1.- Antimuscarínico.
2.- Adrenérgico / baja actividad antidopaminérgica.
3.- Antagonismo serotoninérgico / dopaminérgico.
4.- Antagonismo dopaminérgico.

(McCutcheon *et al.*, 2023)

Imagen 64

Análisis de conglomerados de los antipsicóticos según mecanismos de acción



(McCutcheon *et al.*, 2023)

De estas agrupaciones serían la 1 y la 4 las más eficaces. Contrastan estos resultados con una distribución de los fármacos antipsicóticos entre típicos / atípicos o de la nomenclatura basada en la neurociencia, encontrando que es el modelo de conglomerados propuesto se relacionaba mejor con la predicción de los resultados clínicos.

De los expuesto apreciamos que no hay un procedimiento clasificatorio para discriminar, de una forma cuantitativa objetiva y no cualitativa en función de valoraciones subjetivas, entre la idea de neuroléptico y antipsicótico atípico.

6.-Resultados

Merced al número aprendemos a no ser engañados. Suprime de todas las cosas el número, y todo se extingue. Quítale al tiempo su cómputo, y todo quedará envuelto en la ciega ignorancia: el hombre no podría diferenciarse de los restantes animales, que ignoran la noción del cálculo.

Etimologías. Libro III Acerca de las matemáticas. 4. De la importancia del número. San Isidoro de Sevilla, s. VII.¹²⁷

...entonces, cuando surjan controversias, no habrá necesidad de disputar entre dos filósofos, como no la hay entre dos calculadores. Porque bastará con tomar la pluma o sentarse ante el ábaco y, tras ser convocados por un amigo, decirse uno al otro: Calculemos.

De arte characteristica ad perficiendas scientias ratione nitentes. Leibniz. 1688.¹²⁸

Todos los modelos son incorrectos, pero algunos son útiles.

Robustness in the strategy of scientific model building. (Box, 1979).

¹²⁷ Traducción de J Oroz y M Marcos (San Isidoro de Sevilla, 1982).

¹²⁸ Traducción de P Azcárate (Leibniz, 2021).

6.1.- Elaboración, representación y establecimiento de correlaciones entre las variables.

Como se ha expuesto, vamos a tomar los datos del estudio de (Huhn *et al.*, 2019) que es parte de la línea de investigación dirigida por Leucht a propósito de la práctica de metaanálisis sobre psicofarmacología y en particular sobre antipsicóticos (Leucht *et al.*, 2013, 2016, 2017). Proceden a reclutar estudios doble ciego controlados con placebo a propósito de hasta treinta y dos antipsicóticos, administrados vía oral, en los que se estudia la eficacia en descompensaciones en patologías del espectro de la esquizofrenia.

Tabla 6

Resultados del metaanálisis de antipsicóticos

		Eficacia global*	Eficacia síntomas psicóticos positivos*	Ttº. síntomas extrap.**	Niveles prolactina*
1	Clorpromazina	0,44	0,57	2,17	0,08
2	Levomepromazina	0,03	0,18	1,45	Nd.
3	Tioridazina	0,54	Nd.	1,16	Nd.
4	Haloperidol	0,47	0,49	3,12	0,71
5	Flufenazina	0,24	Nd.	3,99	Nd.
6	Pimozida	0,3	Nd.	6,14	0,08
7	Zuclopentixol	0,51	0,43	3,06	Nd.
8	Sulpirida	0,48	Nd.	2,38	Nd.
9	Amisulprida	0,73	0,69	1,46	1,38
10	Loxapina	0,45	Nd.	3,13	Nd.
11	Clozapina	0,89	0,64	0,46	-2,05
12	Risperidona	0,55	0,61	1,8	1,17
13	Paliperidona	0,49	0,53	1,61	1,18
14	Olanzapina	0,56	0,53	1,02	0,15
15	Sertindol	0,4	0,4	0,92	0,46
16	Quetiapina	0,42	0,4	1,05	-0,13
17	Ziprasidona	0,41	0,43	1,7	0,18
18	Aripiprazol	0,41	0,38	1,32	-0,22
19	Lurasidona	0,36	0,33	1,94	0,28
20	Cariprazina	0,34	0,3	2,21	-0,1

*Eficacia global, Eficacia en síntomas psicóticos positivos y Niveles de prolactina expresados como diferencia media estandarizada.
 **Tratamiento de síntomas extrapiramidales expresada como riesgo relativo.
 Nd. No disponible.
 La variable Eficacia en síntomas psicóticos positivos será expresada también como Eficacia antipsicótica, por economía del lenguaje.

(Huhn *et al.*, 2019)

Se ha limitado a veinte fármacos por cuestión de que el resto no son comercializados en nuestro medio. Se ha mantenido la tioridazina a pesar de su retirada por la importancia de haber sido el primero que no se amoldaba del concepto de neuroléptico. También la flufenazina que se ha dejado de comercializar con antipsicótico *depot* y resulta un buen ejemplo de neuroléptico.

Las variables Eficacia global, Eficacia en síntomas psicóticos positivos y Eficacia en síntomas psicóticos negativos están recogidas con el signo cambiado respecto del estudio original frente a placebo. El valor absoluto se mantiene. En la variable Niveles de prolactina se ha mantenido los signos originales al haber positivos y negativos.

Se procede a redondeo a tres decimales aplicando las normas del programa informático Excel del paquete Microsoft 365. Se usa el programa informático SPSS versión 27 para el análisis de conglomerados y su representación gráfica.

Sin que sea un procedimiento preciso para el análisis matemático de conglomerados, tal como se ha expuesto, se va a establecer una relación entre los resultados respecto de la clorpromazina por ser el neuroléptico fundador, tal como se ha expuesto en la sección de métodos.

Eficacia global relativa a la clorpromazina.

$$Ef_{rel\ i\ global} = \frac{Ef_{i\ global}}{Ef_{CPZ\ global}} \quad (3)$$

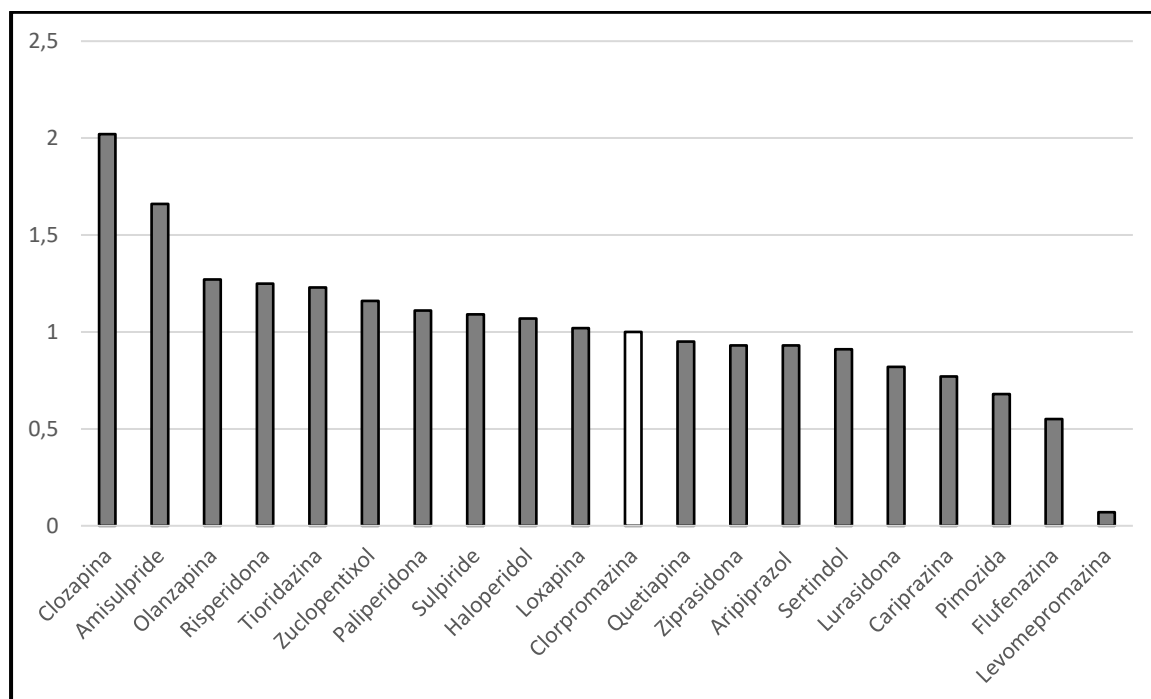
Tabla 7

Eficacia global relativa a la clorpromazina

<i>i</i> = Fármaco	Eficacia global relativa i/CPZ	<i>i</i> = Fármaco	Eficacia global relativa i/CPZ
Clozapina	2,023	Clorpromazina	1,000
Amisulprida	1,659	Quetiapina	0,955
Olanzapina	1,273	Ziprasidona	0,932
Risperidona	1,250	Aripiprazol	0,932
Tioridazina	1,227	Sertindol	0,909
Zuclopentixol	1,159	Lurasidona	0,818
Paliperidona	1,114	Cariprazina	0,773
Sulpirida	1,091	Pimozida	0,682
Haloperidol	1,068	Flufenazina	0,545
Loxapina	1,023	Levomepromazina	0,068

Imagen 65

Eficacia global relativa a la clorpromazina



Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos relativa a la clorpromazina.

$$Ef_{rel\ i\ psicóticos\ positivos} = \frac{Efi_{psicóticos\ positivos}}{Ef_{CPZ\ psicóticos\ positivos}} \quad (4)$$

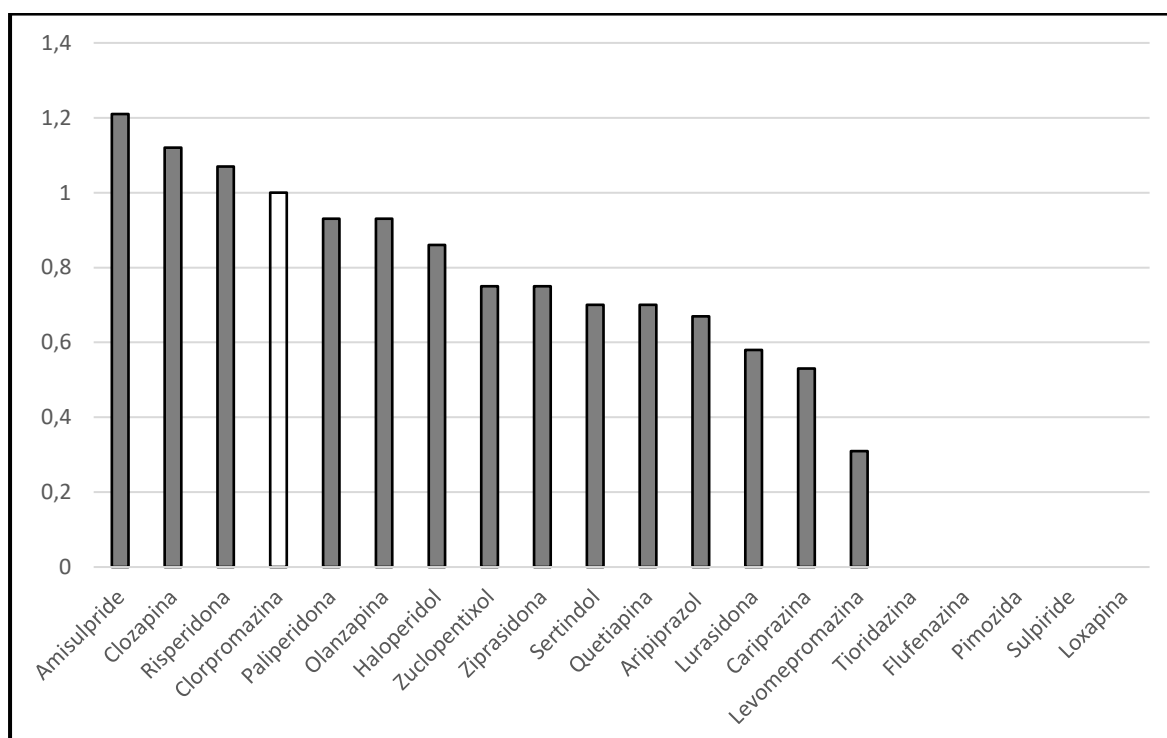
Tabla 8

Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos relativa a la clorpromazina

<i>i = Fármaco</i>	<i>Eficacia en síntomas psicóticos positivos relativa i/CPZ</i>	<i>i = Fármaco</i>	<i>Eficacia en síntomas psicóticos positivos relativa i/CPZ</i>
Amisulprida	1,211	Quetiapina	0,702
Clozapina	1,123	Aripiprazol	0,667
Risperidona	1,070	Lurasidona	0,579
Clorpromazina	1,000	Cariprazina	0,526
Paliperidona	0,930	Levomepromazina	0,316
Olanzapina	0,930	Tioridazina	Nd.
Haloperidol	0,860	Flufenazina	Nd.
Zuclopentixol	0,754	Pimozida	Nd.
Ziprasidona	0,754	Sulpirida	Nd.
Sertindol	0,702	Loxapina	Nd.

Imagen 66

Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos relativa a la clorpromazina



Tratamiento extrapiramidalismos relativo al de clorpromazina.

$$Tt^{\circ}Extr\ rel\ i = \frac{Tt^{\circ}Extr\ i}{Tt^{\circ}Extr\ CPZ} \quad (5)$$

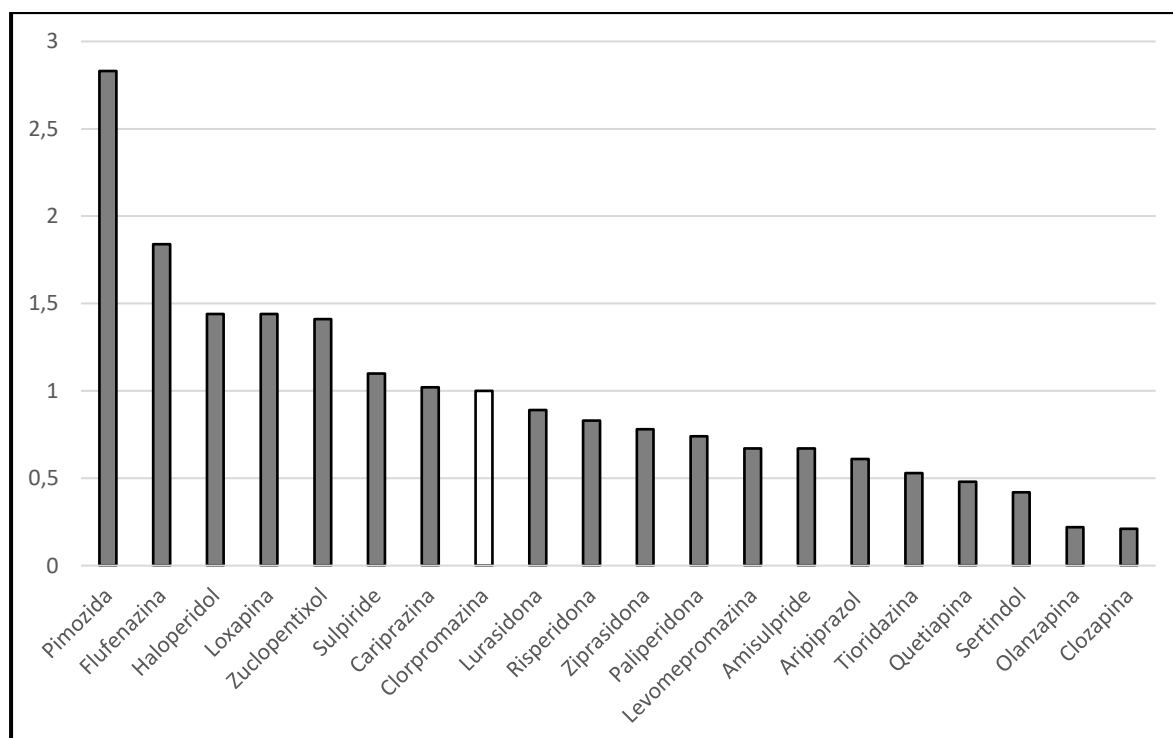
Tabla 9

Tratamiento extrapiramidalismos relativo al de clorpromazina

i = Fármaco	Tratamiento Extrapiramidal i/CPZ	i = Fármaco	Tratamiento Extrapiramidal i/CPZ
Pimozida	2,829	Ziprasidona	0,783
Flufenazina	1,839	Paliperidona	0,742
Haloperidol	1,442	Levomepromazina	0,673
Loxapina	1,438	Amisulprida	0,668
Zuclopentixol	1,410	Aripiprazol	0,608
Sulpirida	1,097	Tioridazina	0,535
Cariprazina	1,018	Quetiapina	0,484
Clorpromazina	1,000	Sertindol	0,470
Lurasidona	0,894	Olanzapina	0,424
Risperidona	0,829	Clozapina	0,212

Imagen 67

Tratamiento extrapiramidalismos relativo al de clorpromazina



Nivel de prolactina relativo de clorpromazina.

$$Prolactina\ rel\ i = \frac{Prolactina_i}{Prolactina_{CPZ}} \quad (6)$$

Tabla 10

Nivel de prolactina relativo de clorpromazina

<i>i = Fármaco</i>	<i>Prolactina i/CPZ</i>	<i>i = Fármaco</i>	<i>Prolactina i/CPZ</i>
Clozapina	-25,625	Haloperidol	8,875
Aripiprazol	-2,750	Risperidona	14,625
Quetiapina	-1,625	Paliperidona	14,750
Cariprazina	-1,250	Amisulprida	17,250
Clorpromazina	1,000	Flufenazina	Nd.
Pimozida	1,000	Levomepromazina	Nd.
Olanzapina	1,875	Loxapina	Nd.
Ziprasidona	2,250	Sulpirida	Nd.
Lurasidona	3,500	Tioridazina	Nd.
Sertindol	5,750	Zuclopentixol	Nd.

Imagen 68

Nivel de prolactina relativo de clorpromazina

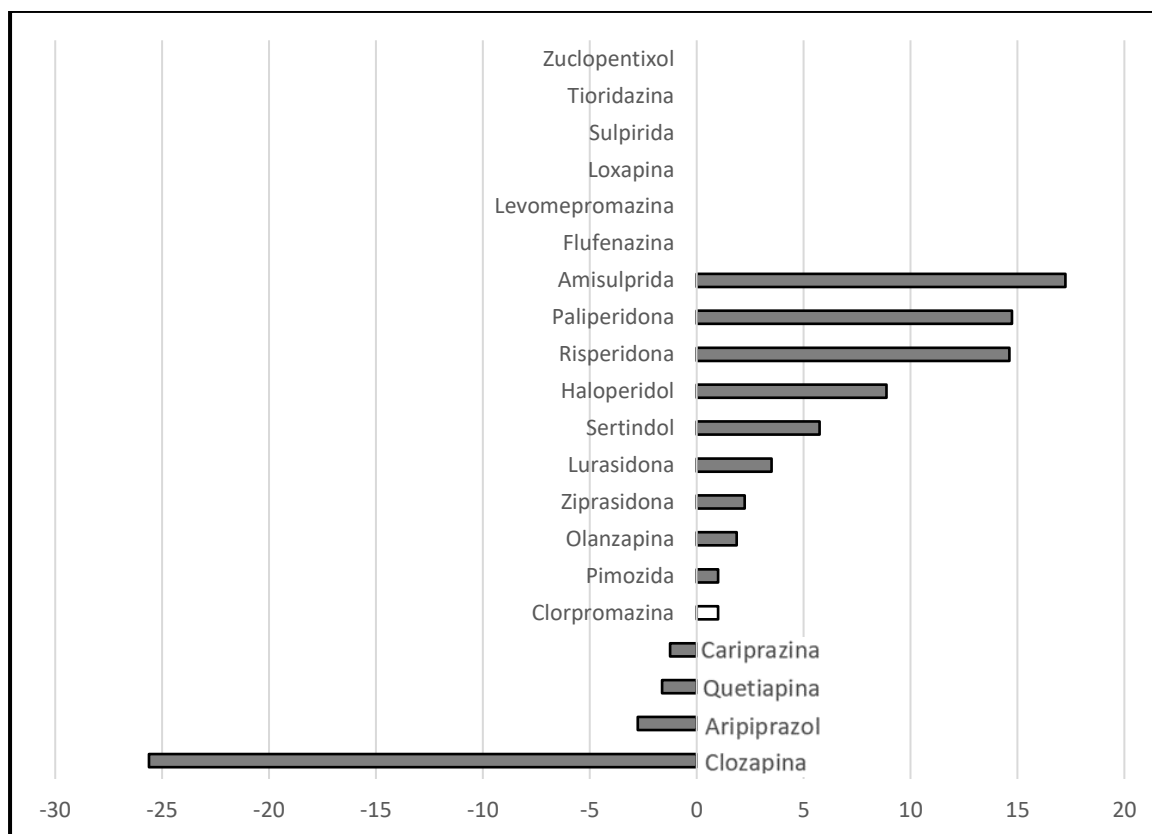
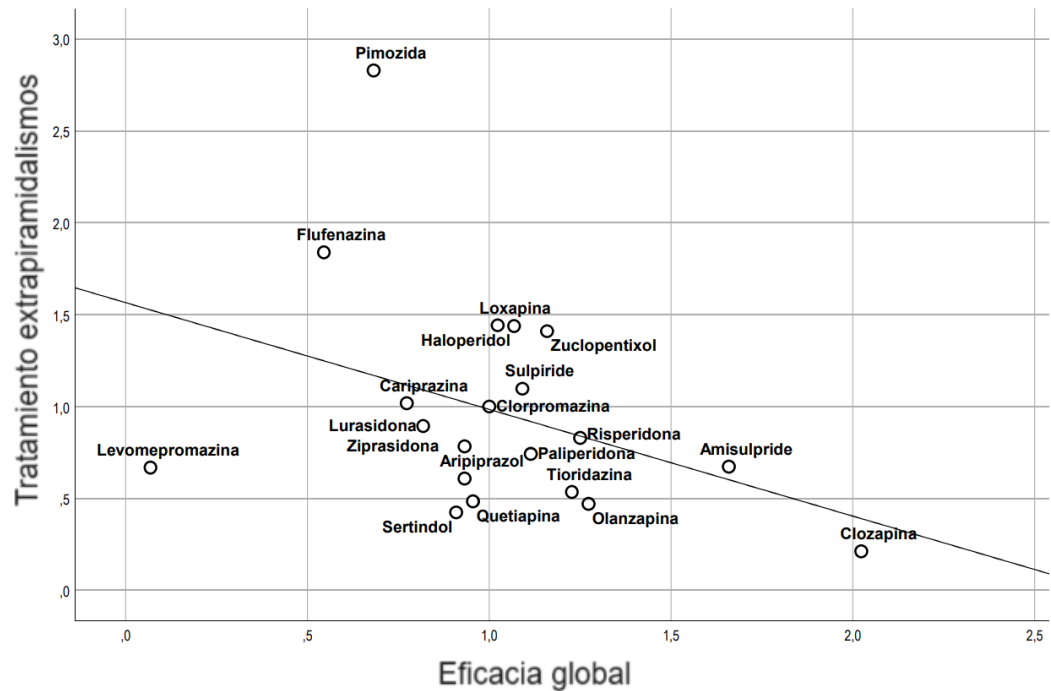


Imagen 69

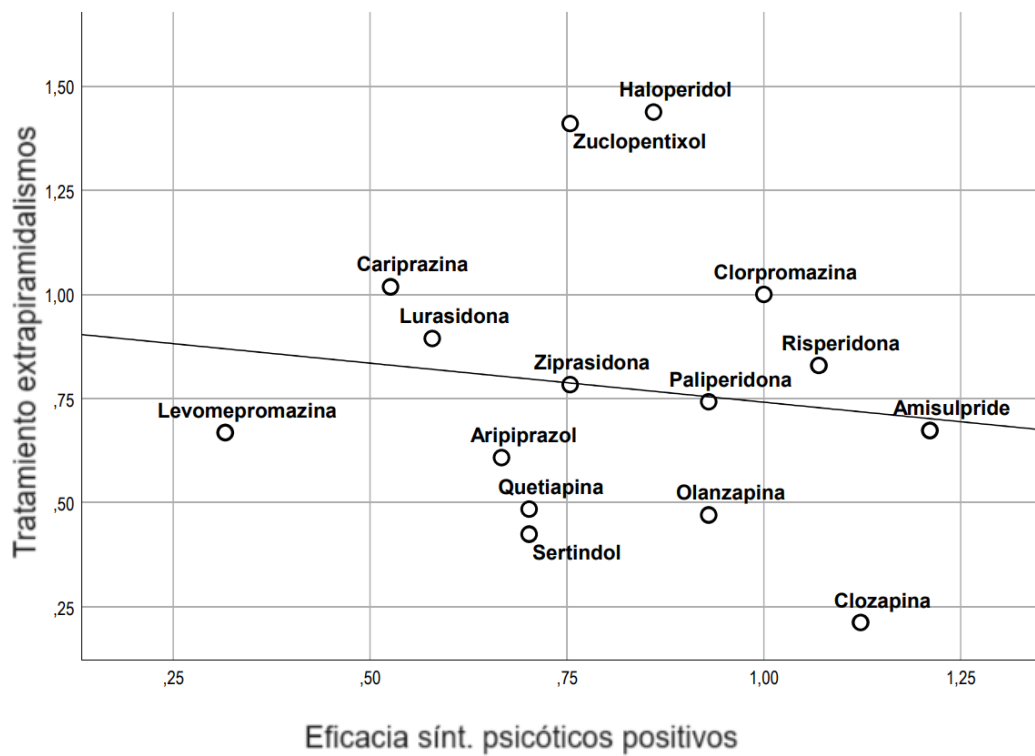
Distribución (Eficacia global, Tratamiento extrapiramidalismos)



r de Pearson = -0,384 R^2 lineal = 0,148

Imagen 70

Distribución (Eficacia sínt. psicóticos positivos, Tt^o extrapiramidalismos)



r de Pearson = -0,133 R^2 lineal = 0,018

Imagen 71

Distribución (Eficacia global, Prolactina)

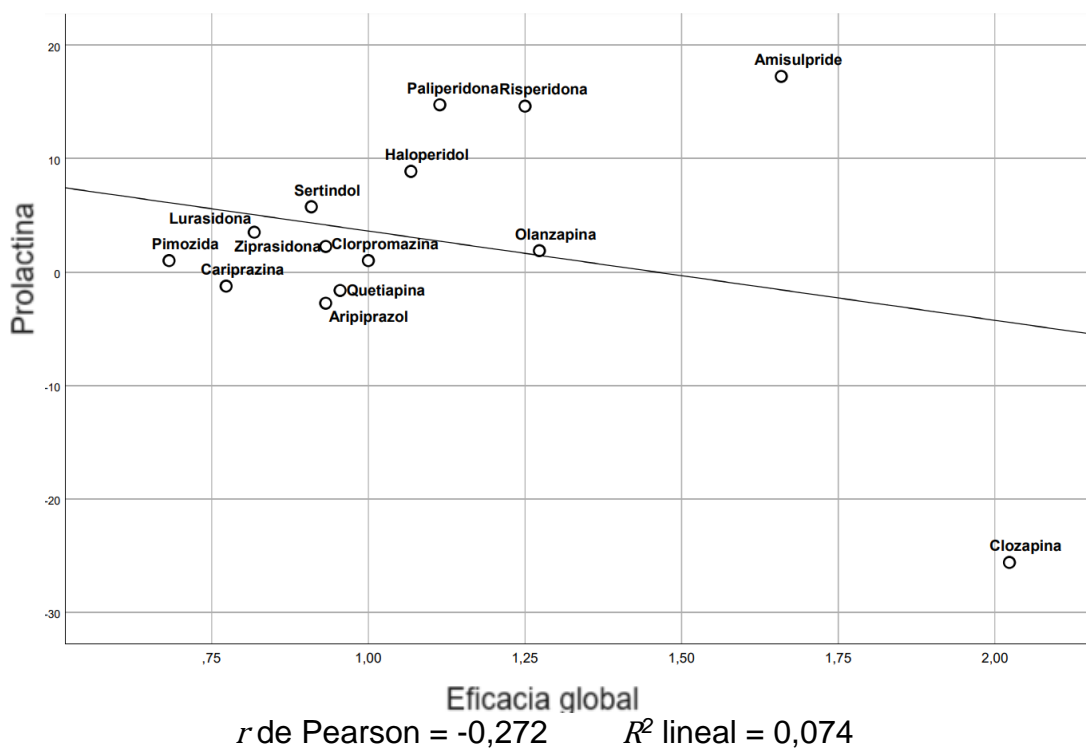


Imagen 72

Distribución (Eficacia sínt. psicóticos positivos, Prolactina)

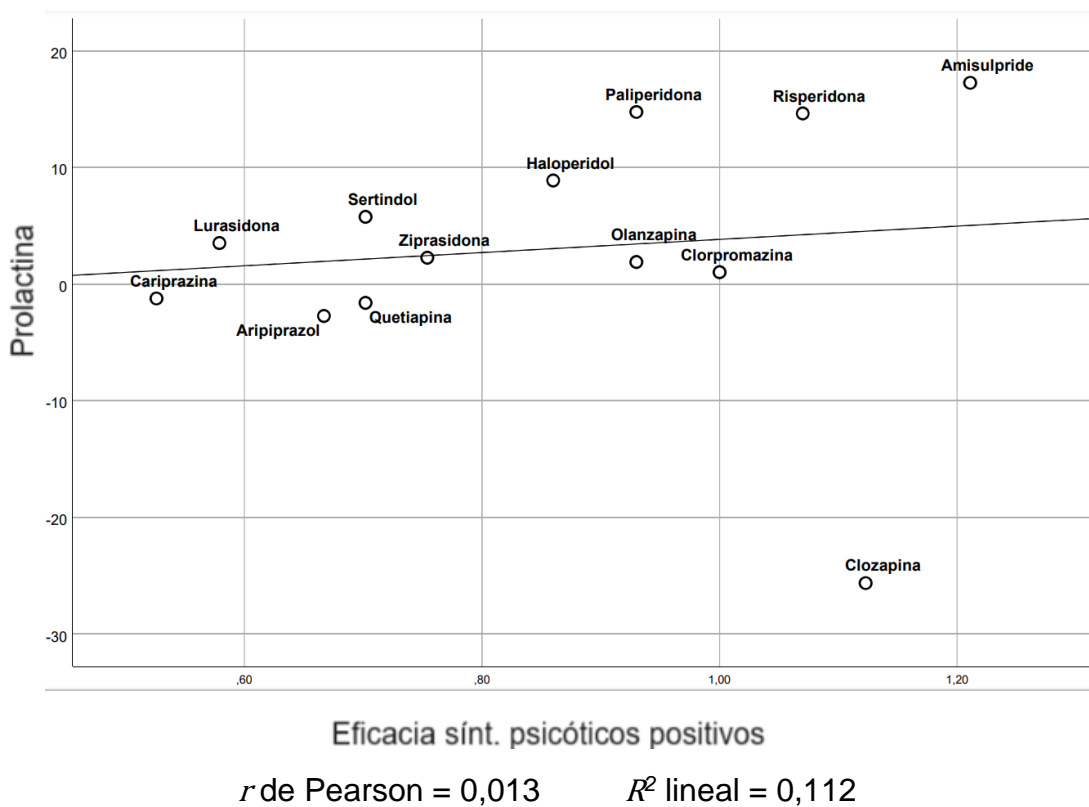
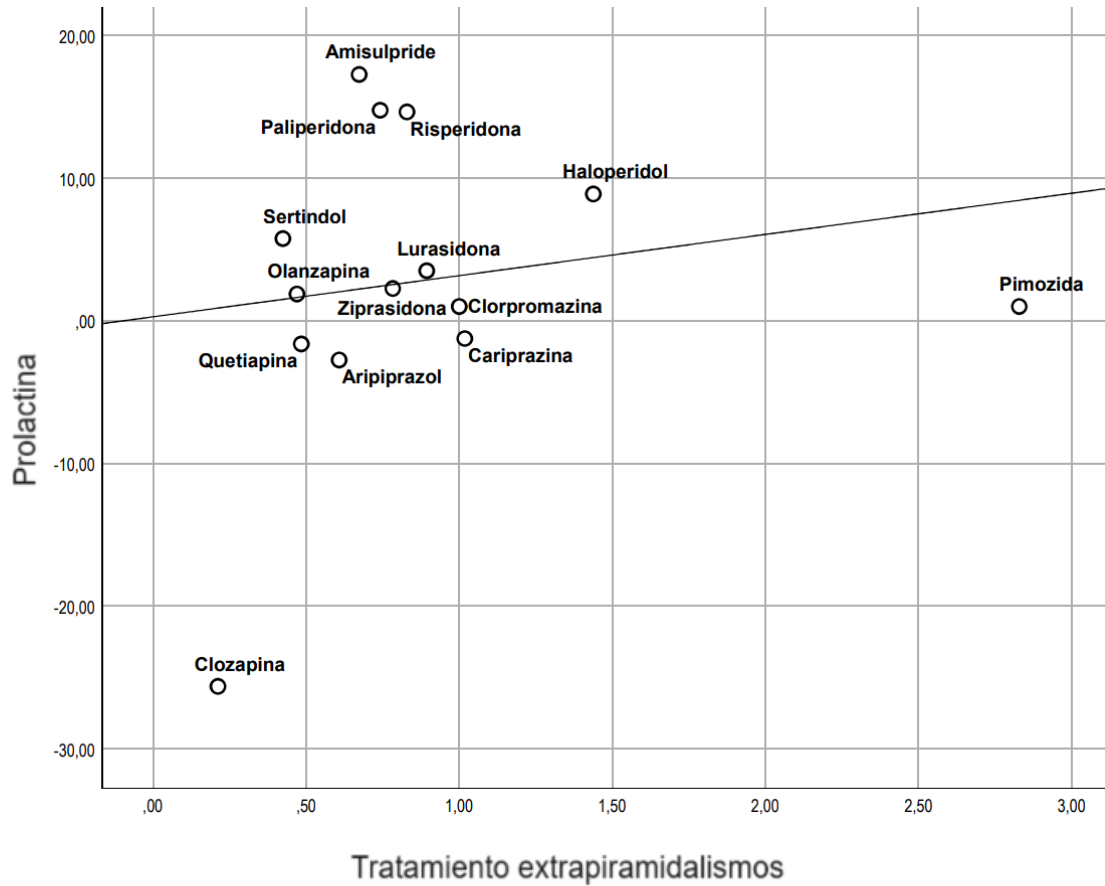


Imagen 73

Distribución (Tratamiento extrapiramidalismos, Prolactina)



r de Pearson = 0,176

R^2 lineal = 0,031

Índice extrapiramidal para eficacia global.

$$I_{Extr. global} = \frac{Tt^{\circ}Extr rel i}{Ef rel i_{global}} \quad (7)$$

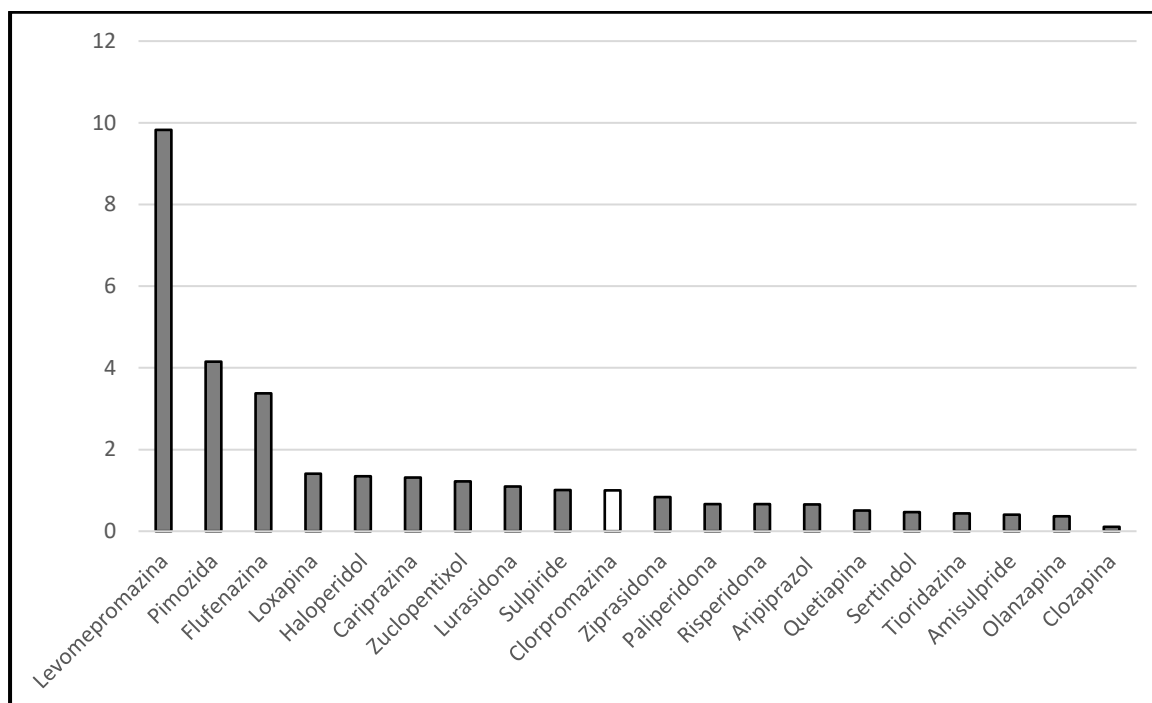
Tabla 11

Índice extrapiramidal para eficacia global

Levomepromazina	9,824	Ziprasidona	0,84
Pimozida	4,148	Paliperidona	0,67
Flufenazina	3,374	Risperidona	0,66
Loxapina	1,410	Aripiprazol	0,65
Haloperidol	1,346	Quetiapina	0,50
Cariprazina	1,317	Sertindol	0,46
Zuclopentixol	1,217	Tioridazina	0,43
Lurasidona	1,093	Amisulprida	0,40
Sulpirida	1,005	Olanzapina	0,17
Clorpromazina	1,000	Clozapina	0,10

Imagen 74

Índice extrapiramidal para eficacia global



Índice extrapiramidal para eficacia en síntomas psicóticos positivos.

$$I_{\text{Extr. psicóticos positivos}} = \frac{Tt^{\circ} \text{Extr rel } i}{E f \text{ rel } i_{\text{psicóticos positivos}}} \quad (8)$$

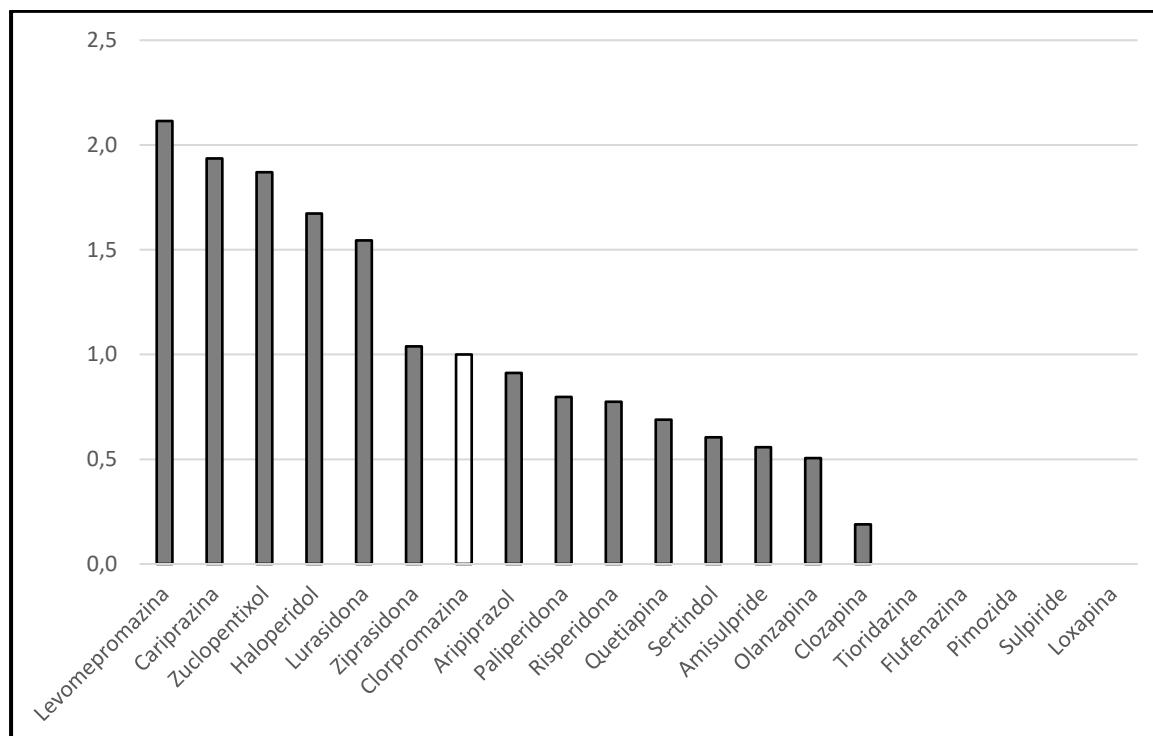
Tabla 12

Índice extrapiramidal para eficacia en síntomas psicóticos positivos

Levomepromazina	2,114	Quetiapina	0,689
Cariprazina	1,935	Sertindol	0,604
Zuclopentixol	1,870	Amisulprida	0,557
Haloperidol	1,672	Olanzapina	0,505
Lurasidona	1,544	Clozapina	0,189
Ziprasidona	1,038	Tioridazina	Nd.
Clorpromazina	1,000	Flufenazina	Nd.
Aripiprazol	0,912	Pimozida	Nd.
Paliperidona	0,798	Sulpirida	Nd.
Risperidona	0,775	Loxapina	Nd.

Imagen 75

Índice extrapiramidal para eficacia en síntomas psicóticos positivos



Índice de prolactina para eficacia global.

$$I_{Prolactina\ global} = \frac{Prolactina\ rel\ i}{Ef\ rel\ i\ global} \quad (9)$$

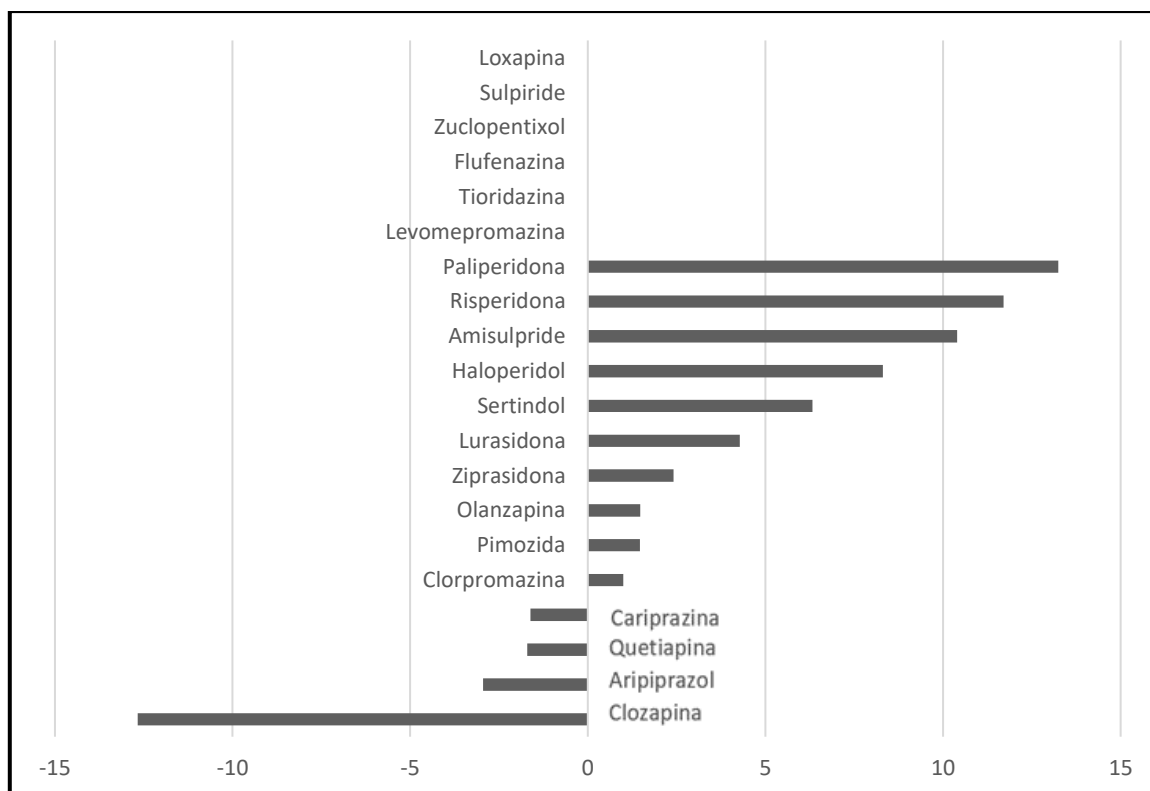
Tabla 13

Índice de prolactina para eficacia global

Clozapina	-12,667	Haloperidol	8,310
Aripiprazol	-2,951	Amisulprida	10,398
Quetiapina	-1,702	Risperidona	11,700
Cariprazina	-1,617	Paliperidona	13,241
Clorpromazina	1,000	Levomepromazina	Nd.
Pimozida	1,466	Tioridazina	Nd.
Olanzapina	1,473	Flufenazina	Nd.
Ziprasidona	2,414	Zuclopentixol	Nd.
Lurasidona	4,279	Sulpiride	Nd.
Sertindol	6,326	Loxapina	Nd.

Imagen 76

Índice de prolactina para eficacia global



Índice de prolactina para eficacia frente a síntomas psicóticos positivos.

$$I_{\text{Prolactina psicóticos positivos}} = \frac{\text{Prolactina rel } i}{\text{Ef rel } i_{\text{psicóticos positivos}}} \quad (10)$$

Tabla 14

Índice de prolactina para eficacia sínt. psicóticos positivos

Clozapina	-22,818	Risperidona	13,668
Aripiprazol	-4,123	Amisulprida	14,244
Cariprazina	-2,376	Paliperidona	15,860
Quetiapina	-2,315	Levomepromazina	Nd.
Clorpromazina	1,000	Tioridazina	Nd.
Olanzapina	2,016	Flufenazina	Nd.
Ziprasidona	2,984	Pimozida	Nd.
Lurasidona	6,045	Zuclopentixol	Nd.
Sertindol	8,191	Sulpiride	Nd.
Haloperidol	10,320	Loxapina	Nd.

Imagen 77

Índice de prolactina para eficacia sínt. psicóticos positivos

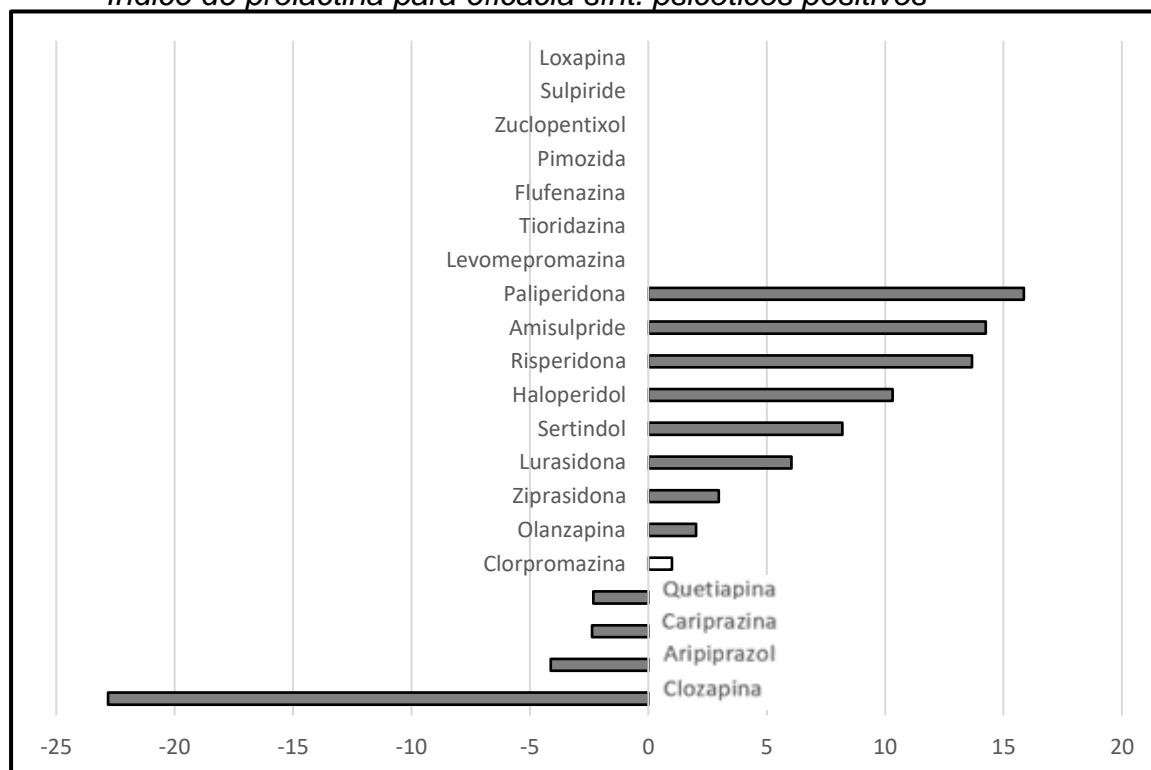
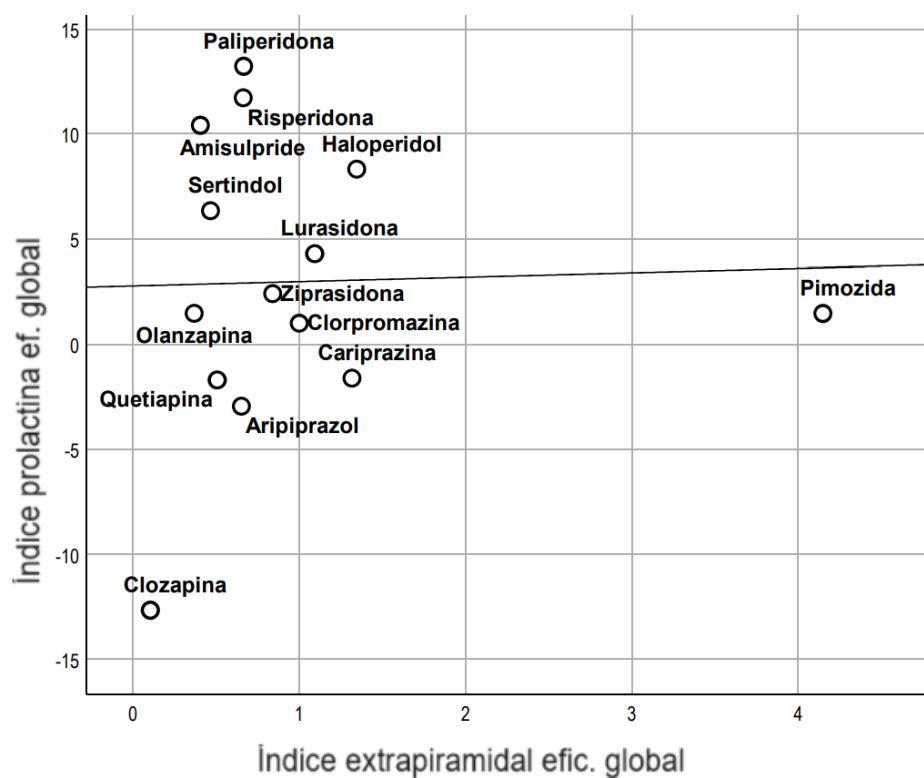


Imagen 78

Correlación (Índice extrapiramidal, Índice prolactina) para eficacia global

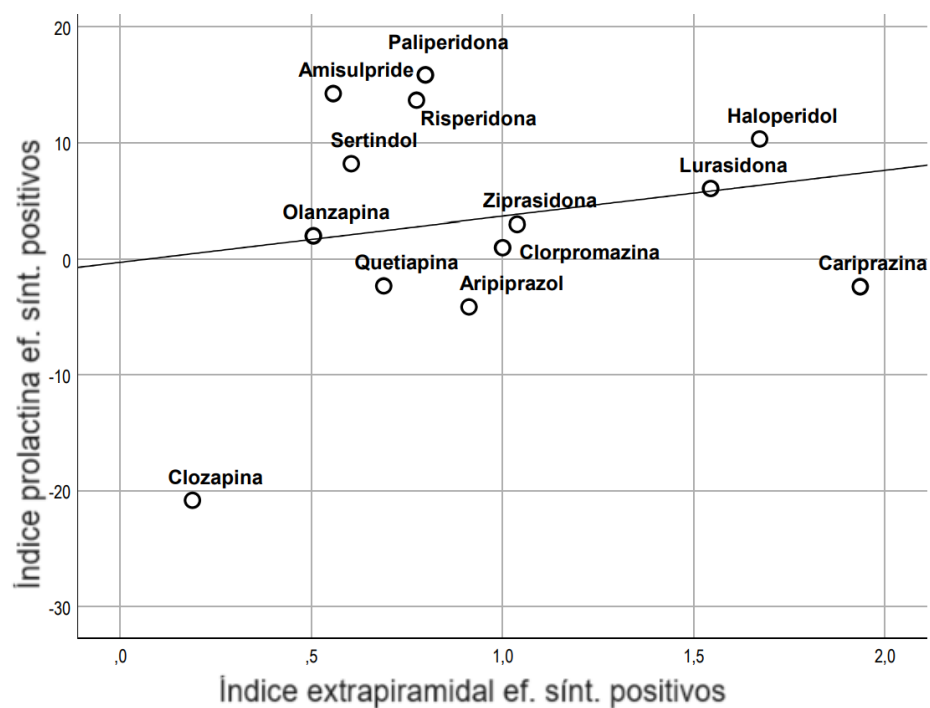


r de Pearson = 0,03

R^2 lineal = 0,173

Imagen 79

Correlación (Índice extrapiramidal, Índice prolactina) para efic. sínt. positivos



r de Pearson = 0,216

R^2 lineal = 0,04

6.2.- Análisis de conglomerados.

Antes de proceder a aplicar el análisis de conglomerados, tal como se recomienda, buscamos detectar casos atípicos dentro de los datos originales. Para esto se aplica el algoritmo dispuesto en el programa SPSS v.27. De tal manera se encuentra que la clozapina resulta un caso atípico (casos con anomalías) debido a su valor para la eficacia global. Dada la naturaleza del estudio no vamos a prescindir de este valor.

Tabla 15

Detección de casos atípicos

Lista de índices de casos con anomalías		
Caso	Fármaco	Índice de anomalía
11	Clozapina	4,333

Lista de ID de los homólogos de casos con anomalías				
Caso	Fármaco	ID de homólogo	Tamaño de homólogo	Porcentaje de tamaño de homólogo
11	Clozapina	3	1	7,7%

Lista de motivos de casos con anomalías					
Razón: 1					
Caso	Fármaco	Variable de razón	Impacto de variable	Valor de variable	Norma de variable
11	Clozapina	EfGlobal	,250	,8900	,890000

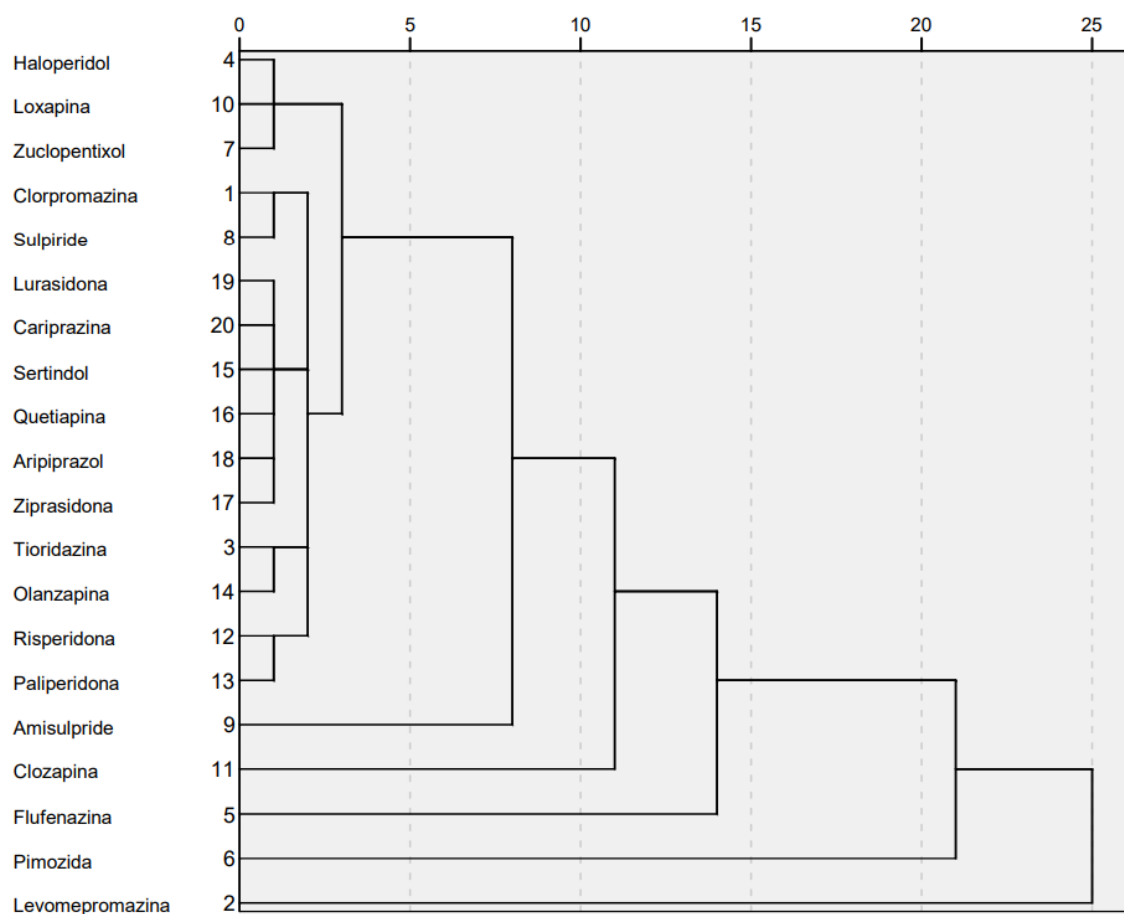
Se practicó una prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la muestra, aunque esto no es preciso para el análisis de conglomerados, pero es recomendable en cuanto a considerar la calidad de los datos y favorecer la potencia de los estadísticos aplicados. Esta prueba no tuvo significación para ninguna de las variables, por lo que no se puede rechazar que sigan la distribución normal. No mostramos la tabla por no exponer innecesariamente más datos que no van a modificar el resultado del análisis de conglomerados.

Con el paquete estadístico SPSS v.27 se procede a un análisis de conglomerados con el algoritmo de clasificación de vecino más próximo y la distancia euclídea al cuadrado. Las variables se tipifican según el procedimiento de puntuaciones Z. Como se ha comentado, en resultados inconsistentes o de difícil interpretación se aplica además el método de Ward con la misma medida de distancia.

Las representaciones de la distribución se han realizado con los valores relativos a la clorpromazina para representarla como el neuroléptico original.

Imagen 80

Análisis de conglomerados (Eficacia global, Ttº. extrapiramidalismos)



Como se puede ver (imágenes 80 y 81) son hasta cinco los casos aislados con un gran grupo central, por lo que en la decisión de establecer un nivel de corte estos están distanciados de un único grupo central más numeroso. Está alejada la levomepromazina por baja eficacia y bajo riesgo de precisar tratamiento extrapiramidal. Hacia el riesgo más elevado de precisar tratamiento para los extrapiramidalismos estarían la flufenazina y la pimozida, pero no resultan los más eficaces. Hacia un polo de mayor eficacia con menos riesgo de precisar tratamiento para los extrapiramidalismos está la amisulprida y, sobre todo, la clozapina, ambos fármacos de forma aislada. En la distribución dentro del gran grupo del conglomerado 1 se aprecia una tendencia de los antipsicóticos de segunda generación a ser eficaces con un menor riesgo de

necesitar tratamiento para los extrapiramidalismos, pero alejados de la amisulprida y la clozapina.

Imagen 81

Distribución de conglomerados (Eficacia global, Ttº. extrapiramidalismos)

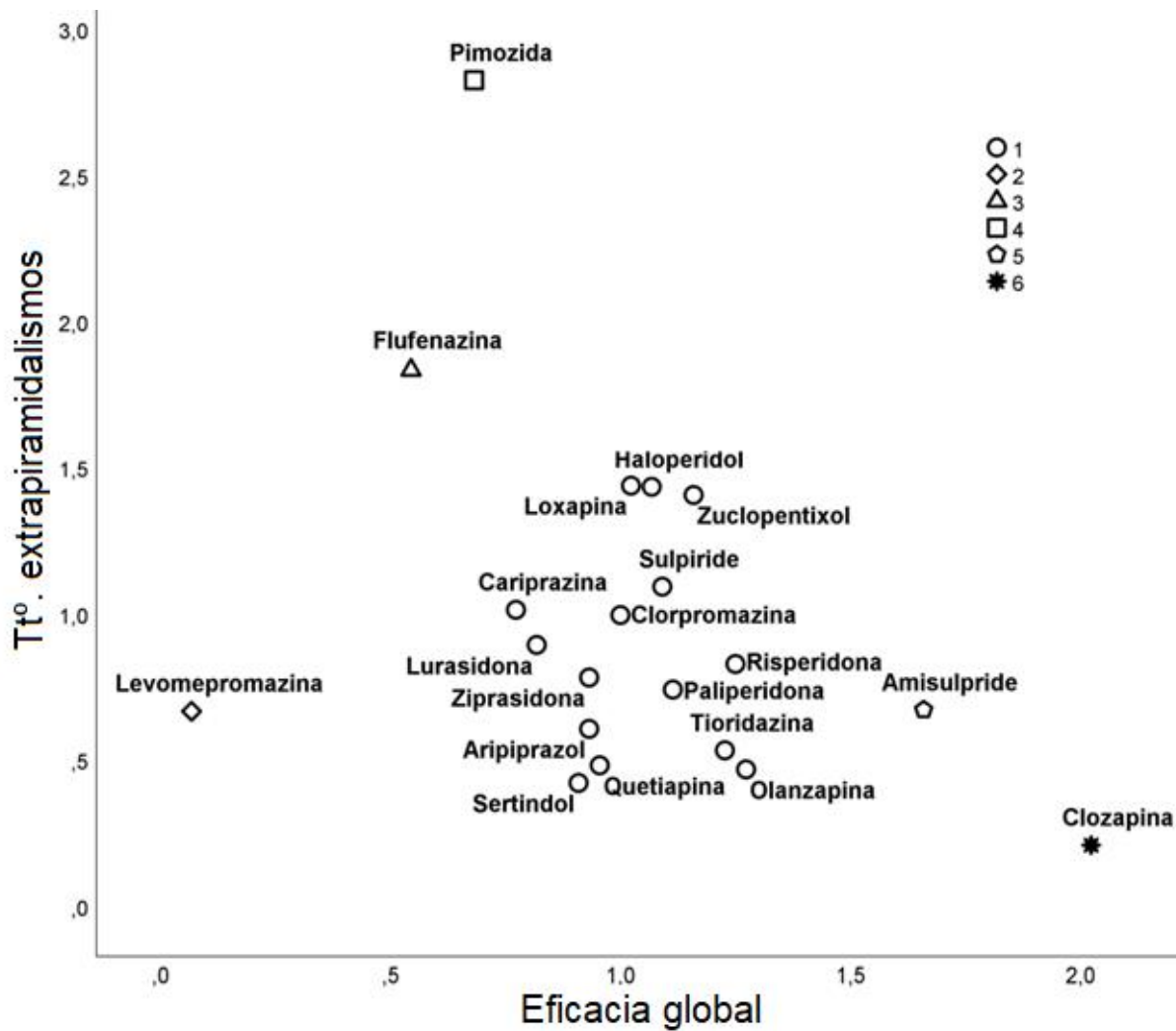
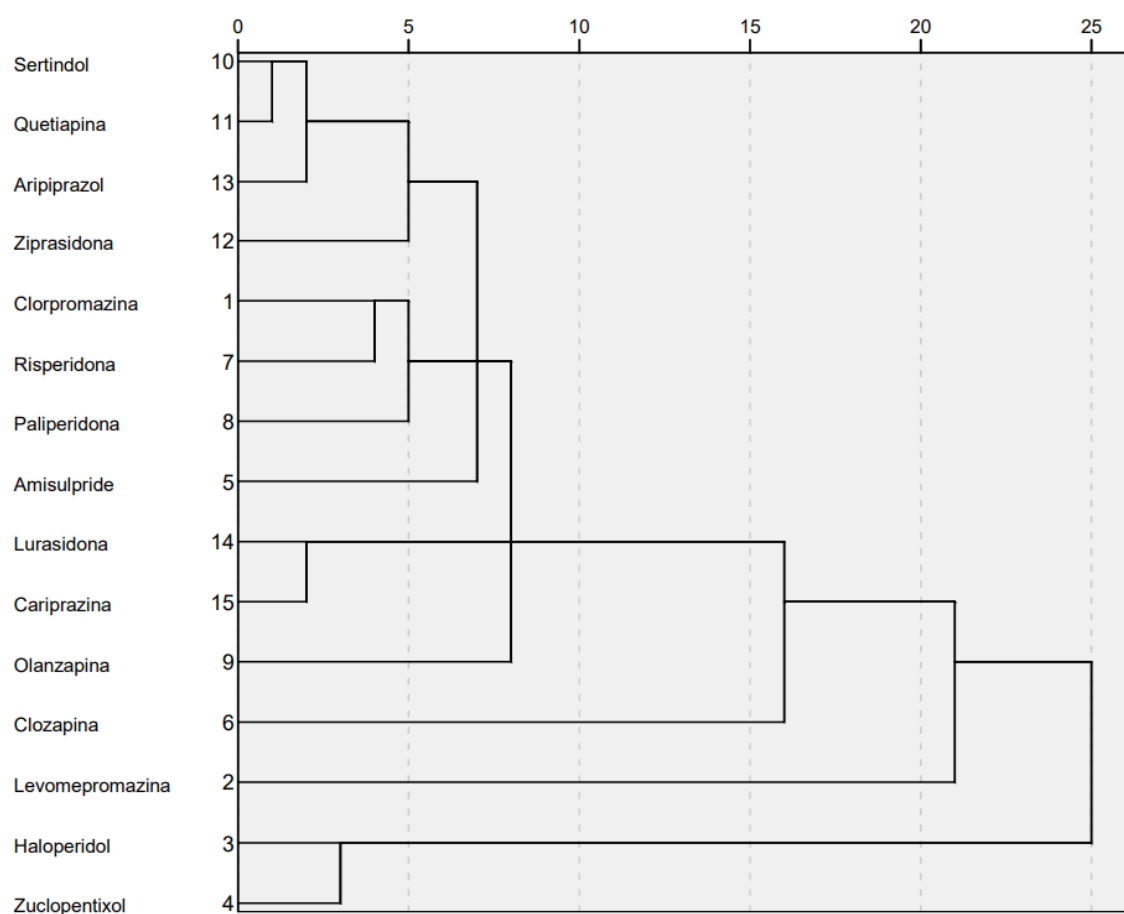


Imagen 82

Análisis de conglomerados (Eficacia sínt. psicóticos positivos, Ttº. extrapiramidalismos)



Vamos a proceder de manera similar con la eficacia frente a síntomas psicóticos positivos y el riesgo de tratamiento para efectos secundarios extrapiramidales. Con eso perdemos cinco fármacos (tioridazina, flufenazina, pimozida, sulpirida y loxapina) por falta de datos, en esta variable.

Se vuelve a apreciar (imágenes 82 y 83) un conglomerado central y numeroso, del que se distancia la levomepromazina y la clozapina de la manera ya descrita. El haloperidol y el zuclopentixol, que se mantenían el “polo más extrapiramidal” del grupo central, se distancian segregándose en el sentido referido. La amisulprida no se distancia del grupo central, aun siendo el que mostraba un dato superior de eficacia antipsicótica. Se sigue advirtiendo la tendencia del grupo central a que los antipsicóticos de segunda generación están por debajo del ecuador extrapiramidal respecto de la clorpromazina, pero

la mayoría no se sitúa hacia una mayor eficacia frente a síntomas psicóticos positivos.

Imagen 83

Distribución conglomerados (Eficacia sínt. psicóticos positivos, Ttº. extrapiramidalismos)

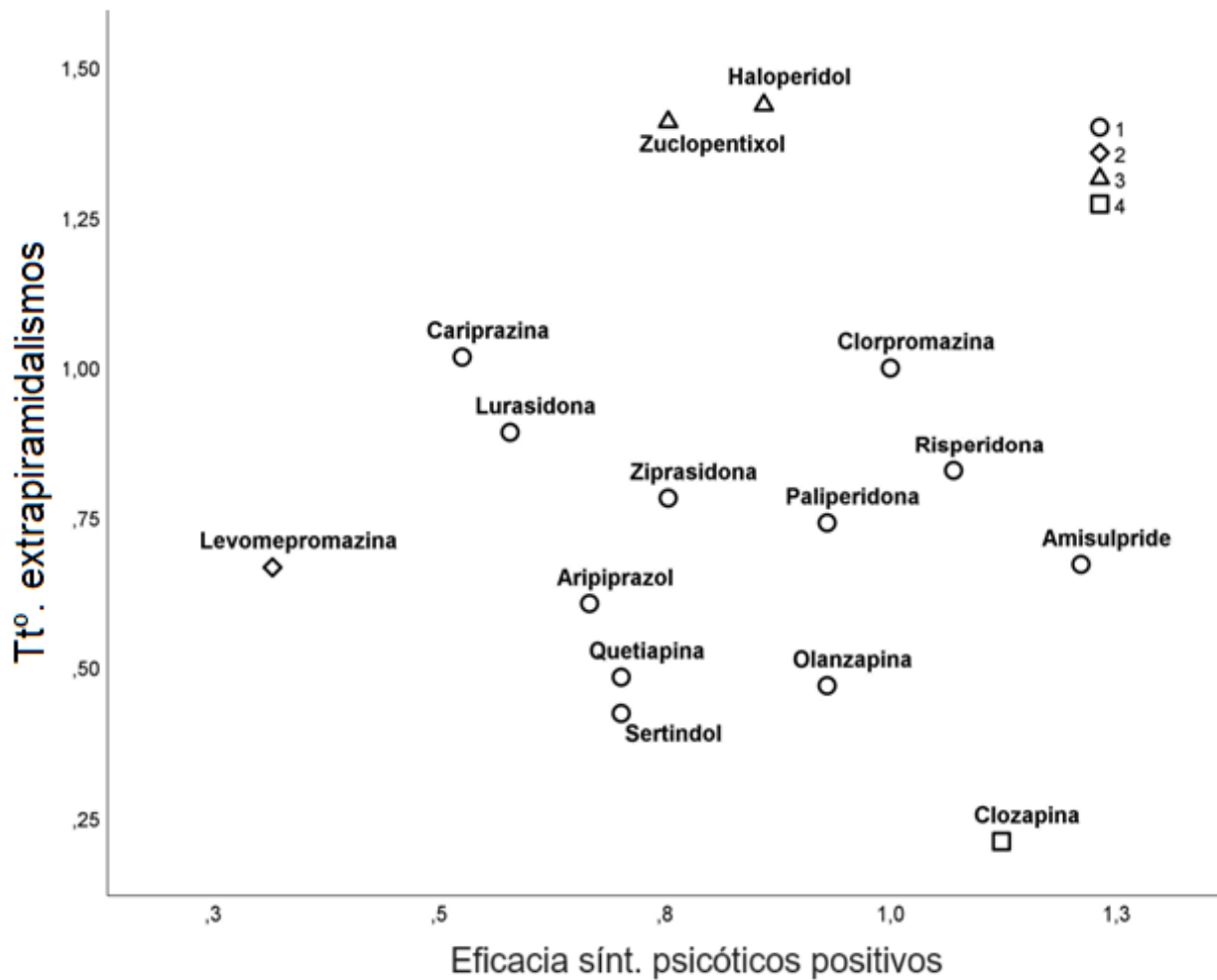
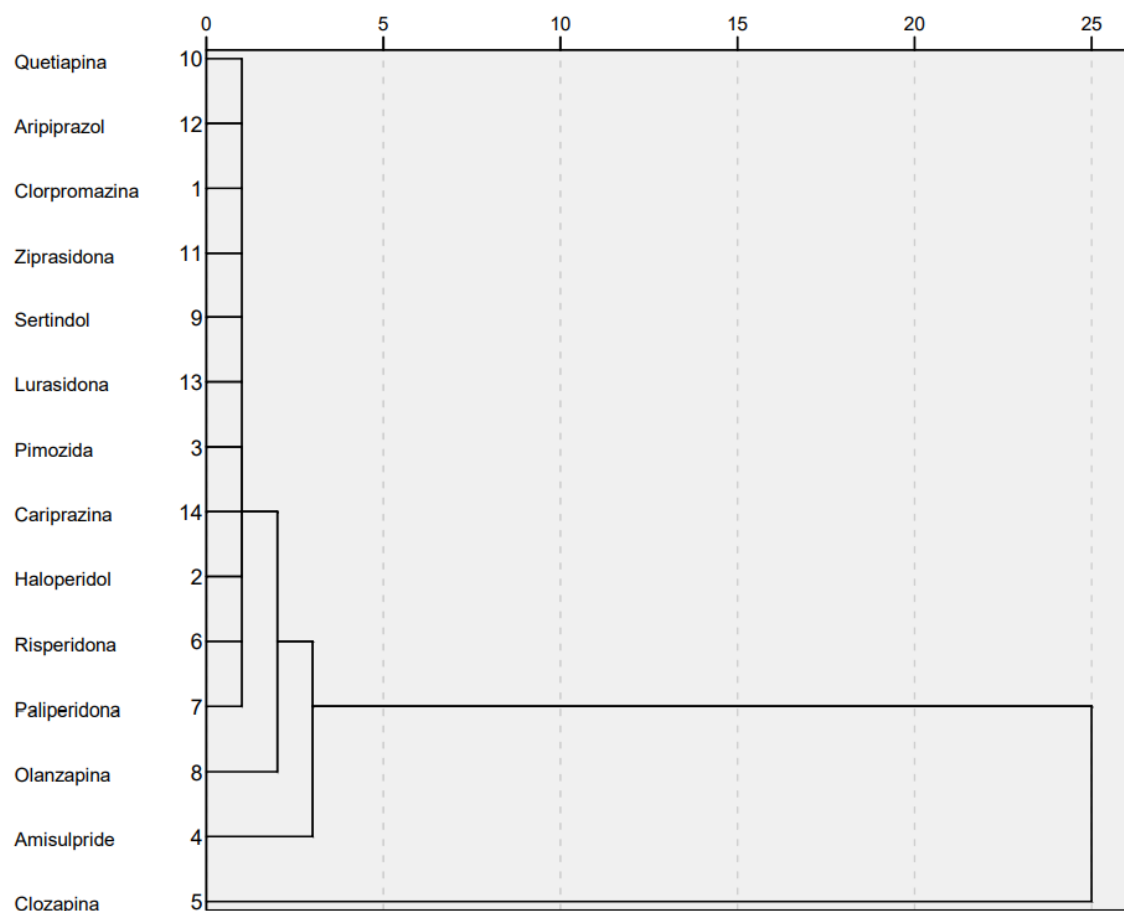


Imagen 84

Análisis de conglomerados (Eficacia global, Niveles de prolactina)



Para el análisis de conglomerados a propósito de los niveles de prolactina perdemos hasta seis fármacos (levomepromazina, tioridazina, flufenazina, zuclopentixol, sulpirida y loxapina).

Los resultados arrojan (imágenes 84 y 85) tres casos aislados y un grupo central. Hay una gran distancia de la clozapina desde una posición de eficacia y bajos niveles de prolactina, respecto de la amisulprida que se sitúa en los niveles más elevados de prolactina, de la olanzapina y de un conglomerado que recoge a los demás con valores por al norte y al sur del ecuador de niveles cero de la prolactina. Se advierte dentro de este grupo la tendencia de los antipsicóticos de segunda generación a presentar niveles menores de prolactina, salvo para risperidona/paliperidona con una posición más alejada que la del haloperidol.

Imagen 85

Distribución de conglomerados (Eficacia global, Niveles de prolactina)

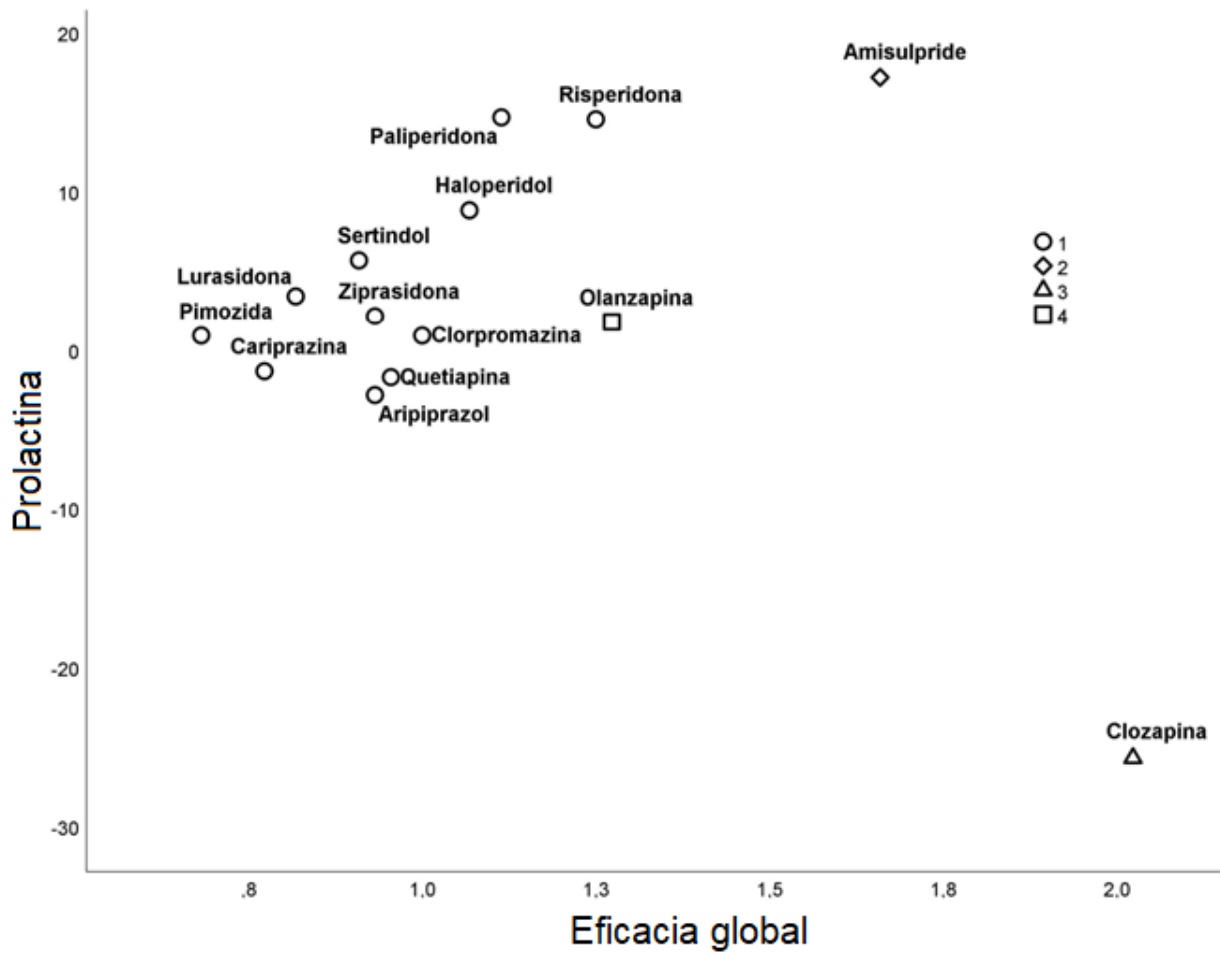
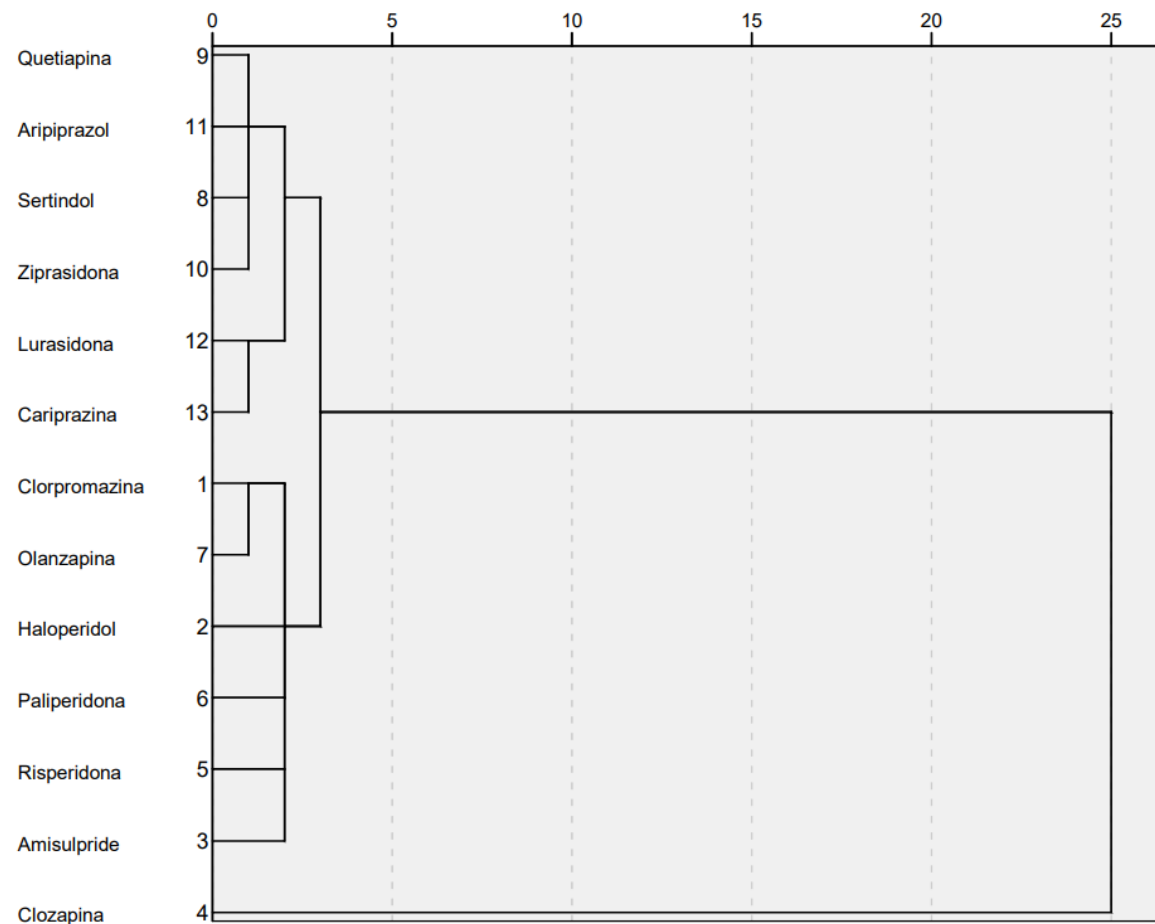


Imagen 86

Análisis de conglomerados (Eficacia sínt. psicóticos positivos, Niveles de prolactina)



Cuando aplicamos el análisis de conglomerados a la eficacia frente a síntomas psicóticos positivos y los niveles de prolactina (imágenes 86 y 87), perdemos además la pimozida, pero no parece afectar a la distribución de los grupos. La clozapina sigue su posición extrema con dos conglomerados que de la representación gráfica parecen dividirse sobre todo por la eficacia antipsicótica.

Imagen 87

Distribución de conglomerados (Efic. antipsicótica, Niveles de prolactina)

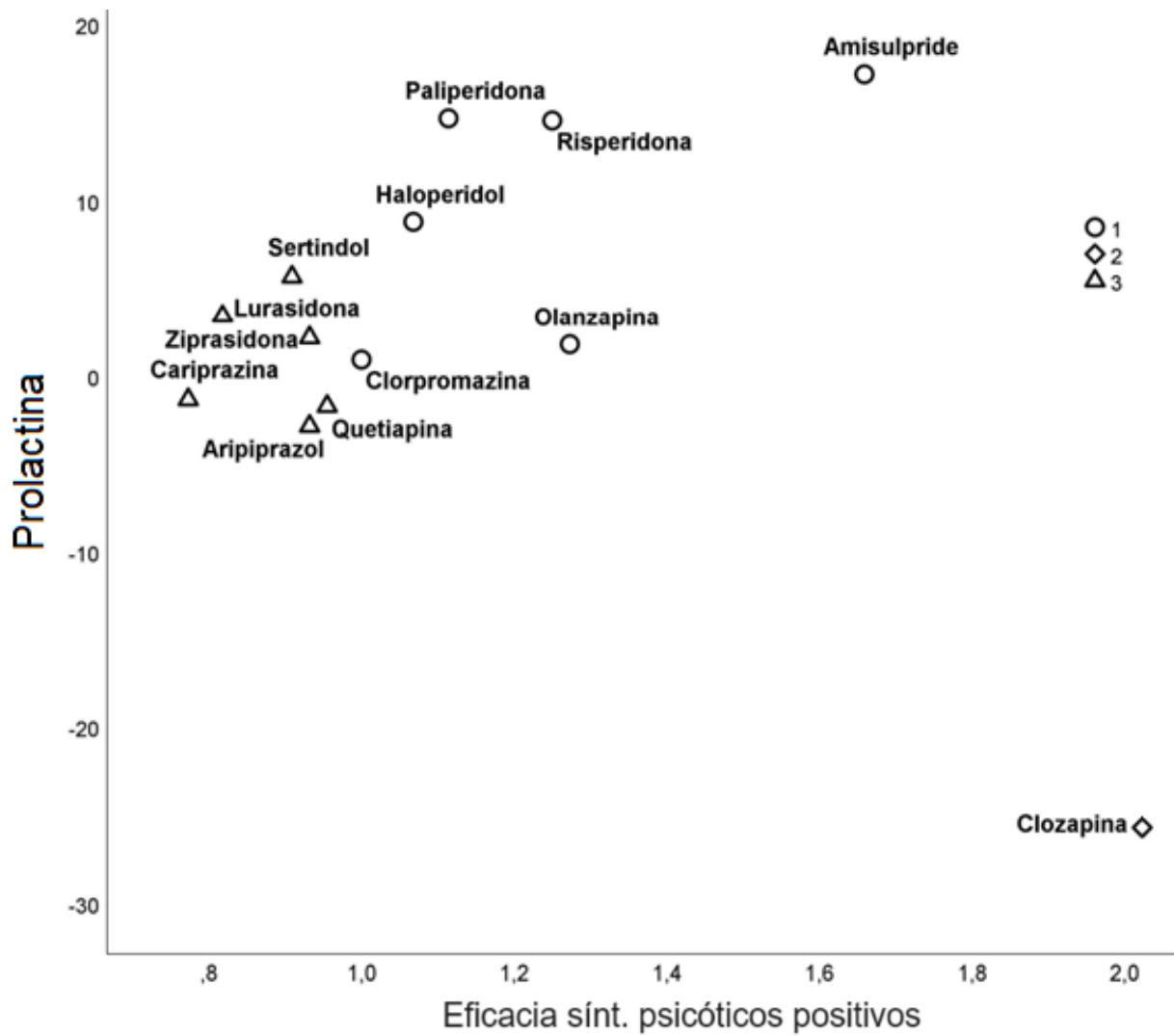
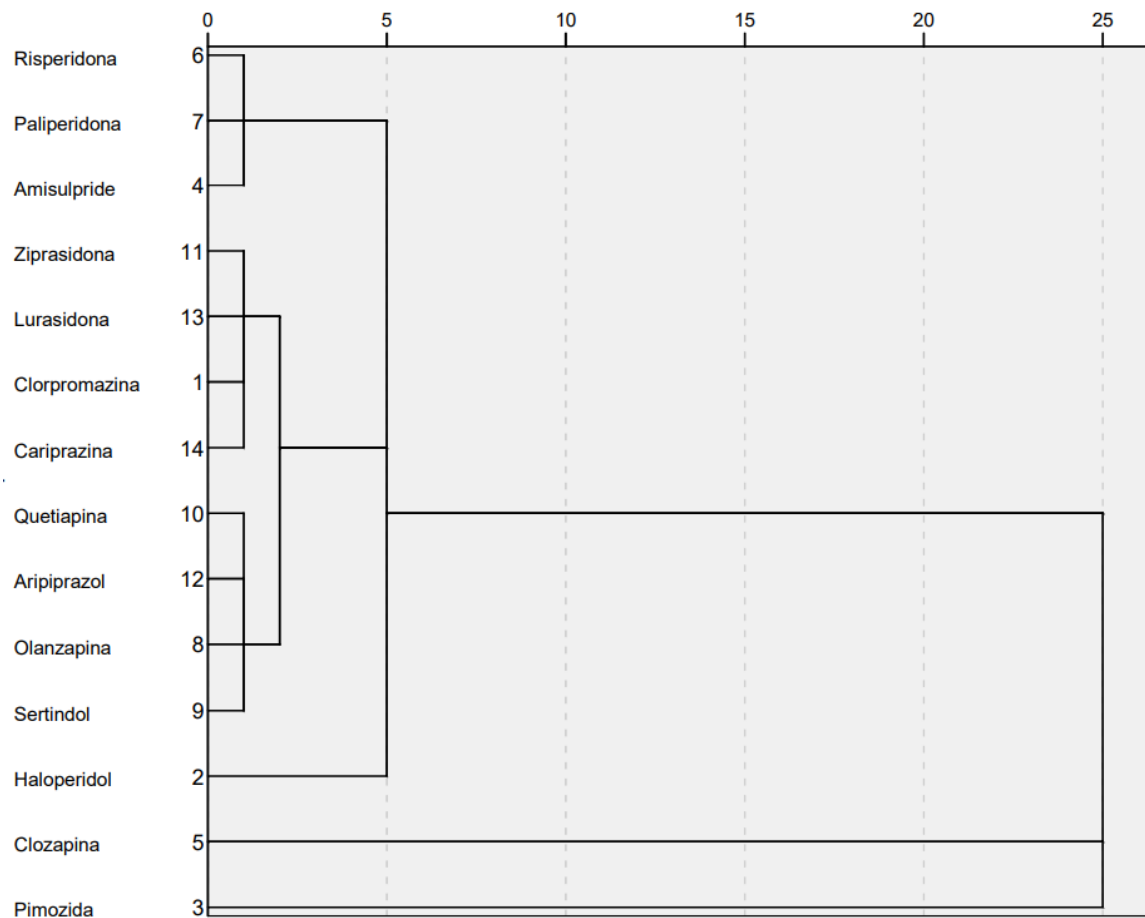


Imagen 88

Análisis de conglomerados (Ttº. extrapiramidalismos, Niveles de prolactina)



Por ser exhaustivo se aplica el análisis de conglomerados al riesgo de tratamiento para extrapiramidalismos con los niveles de prolactina (imágenes 88 y 89). Aparecen dos casos extremos la clozapina, con los menores valores en ambas variables, y la pimozida, el fármaco más distante en la dimensión de los extrapiramidalismos y si apenas afectar la prolactina. El haloperidol no se acaba de integrar en los dos grupos restantes. El de niveles más elevados de prolactina (amisulprida y risperidona/paliperidona) y el del resto de fármacos en una distribución ya descrita en el anterior análisis.

Imagen 89

Distribución de conglomerados (Ttº. extrapiramidalismos, Niveles de prolactina)

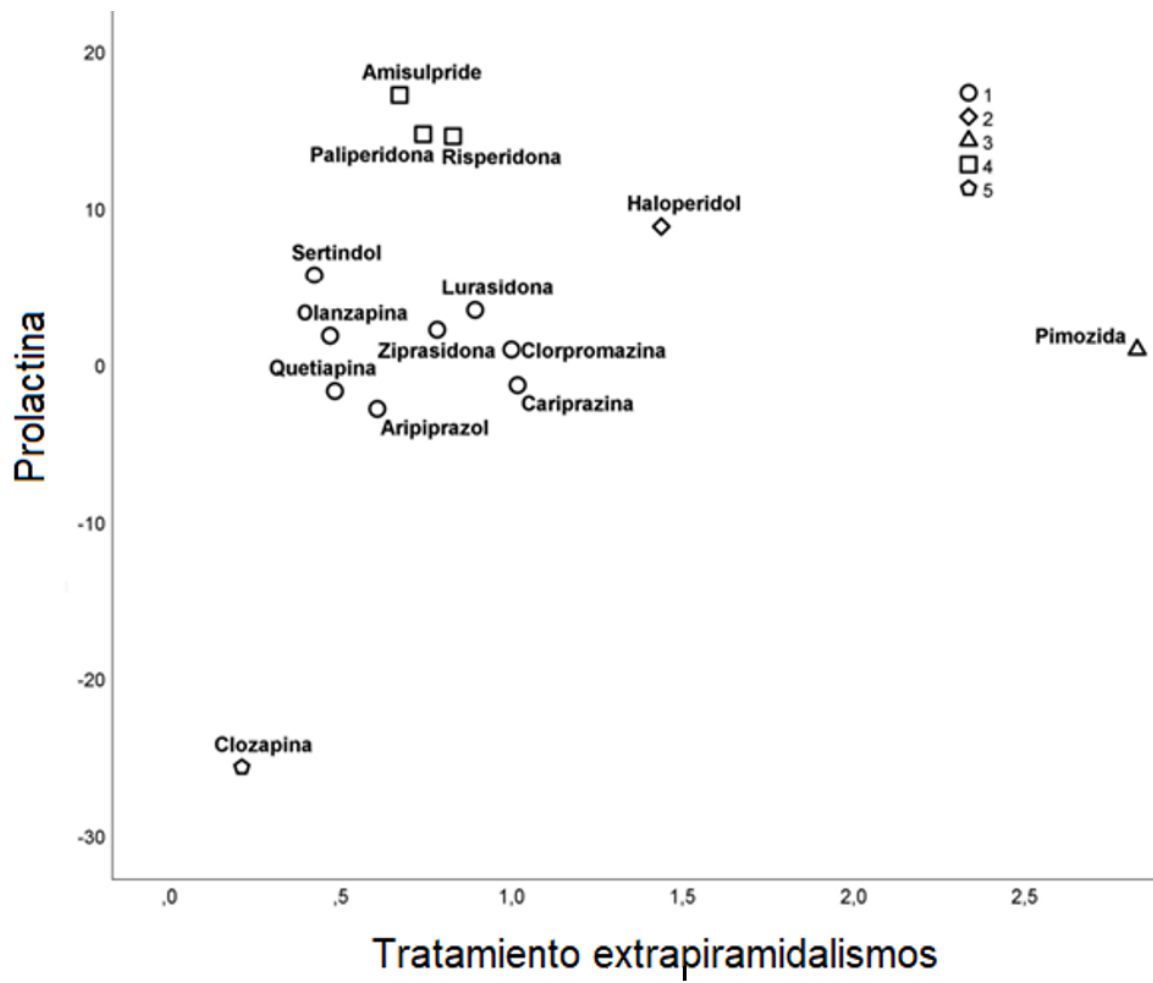
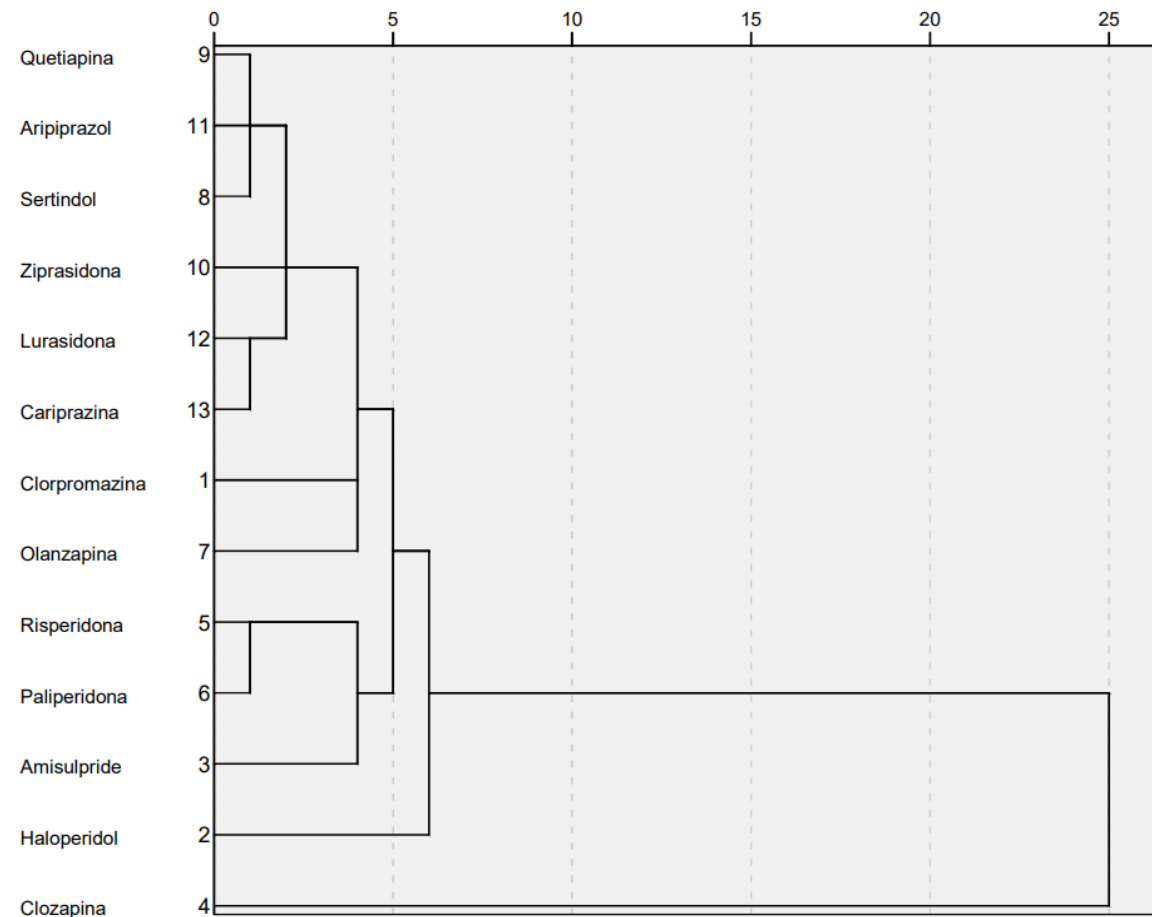


Imagen 90

Análisis de conglomerados por vecino más próximo y distancia euclídea²

(Eficacia global, Eficacia síntomas psicóticos positivos, Ttº. extrapiramidalismos, Niveles de prolactina)



La aplicación del análisis de conglomerados a las cuatro variables seleccionadas (imagen 90) nos aporta un gráfico de difícil interpretación. Se advierte el caso aislado y distante de la clozapina y para el resto la aplicación de la regla de corte del gráfico por la mayor distancia de conglomeración es poco claro, al apreciarse escasas diferencias en estas distancias y si acaso aporta hasta siete divisiones (tabla 16).

Tabla 16

Análisis de conglomerados por vecino más próximo y distancia euclídea²

(Eficacia global, Eficacia síntomas psicóticos positivos, Ttº. extrapiramidalismos, Niveles de prolactina)

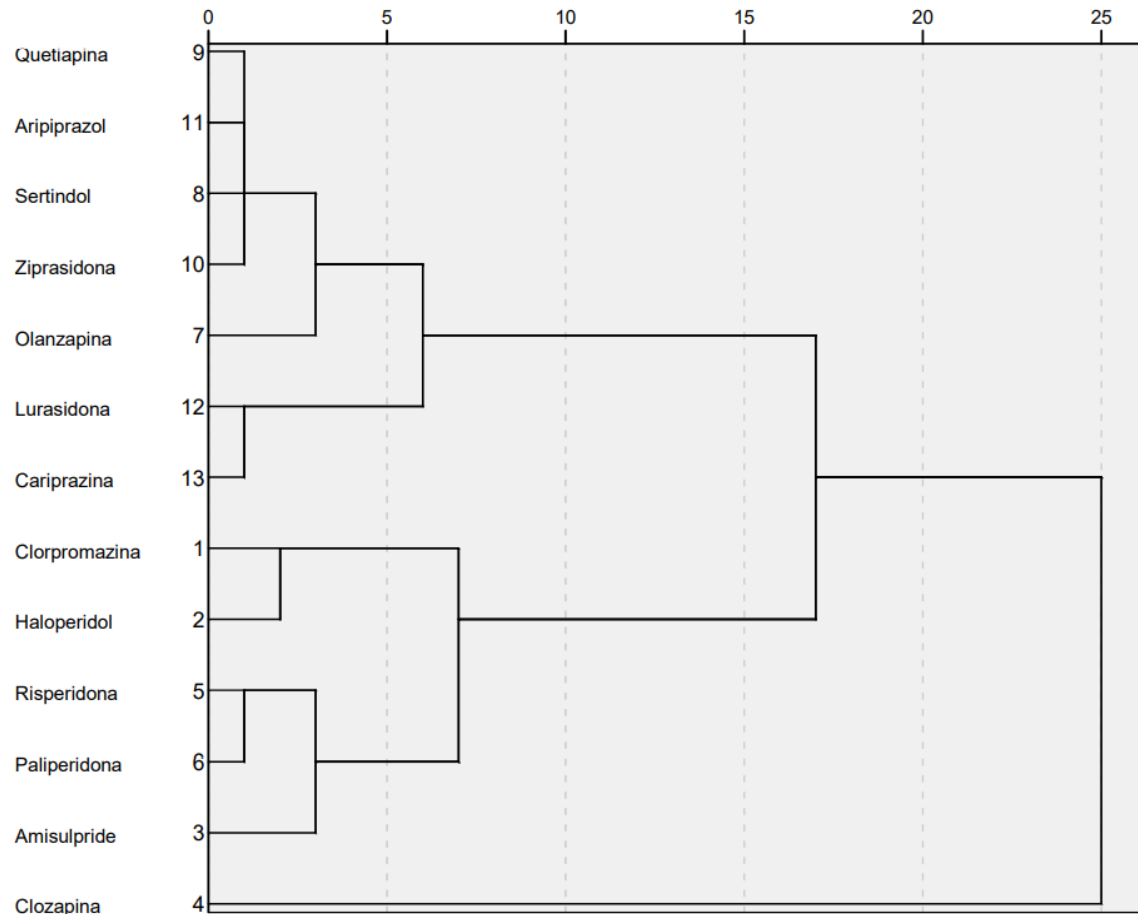
1	Clorpromazina	“	Paliperidona	“	Ziprasidona
2	Haloperidol	6	Olanzapina	“	Lurasidona
3	Amisulprida	7	Quetiapina	“	Cariprazina
4	Clozapina	“	Aripiprazol		
5	Risperidona	“	Sertindol		

Ante esto hay autores que recomiendan explorar otros métodos de conglomeración. Para esto aplicamos la metodología de Ward (de varianza mínima), manteniendo la medida de la distancia euclídea al cuadrado.

Imagen 91

Análisis de conglomerados por Ward y distancia euclídea²

(Eficacia global, Eficacia síntomas psicóticos positivos, Ttº. extrapiramidalismos, Niveles de prolactina)



El resultado ilustra (imagen 91) la variabilidad que puede haber según la metodología empleada. Se mantiene el caso atípico y distante de la clozapina con dos grupos en una interpretación, visualmente al menos, mejor que la de la aplicación del método vecino más próximo. Vamos a aplicar un análisis de contraste de medias mediante ANOVA en los conglomerados 1 y 3.

Tabla. 17

Medias de conglomerados 1 y 3 con significación para ANOVA.

		Eficacia global	Efic. síntomas psicóticos positivos	Tt°. Extrap.	Prolactina
		Diferencia media estandarizada	Diferencia media estandarizada	Riesgo relativo	Diferencia media estandarizada
	Clozapina*	0,89	0,64	0,46	-2,05
Conglomerado 1					
	Clorpromazina Haloperidol Risperidona Paliperidona Amisulprida	0,536	0,578	2,032	0,904
Conglomerado 3					
	Quetiapina Aripiprazol Sertindol Ziprasidona Olanzapina Lurasidona Cariprazina	0,414	0,396	1,451	0,089
Significación					
		0,046	0,002	0,114	0,004

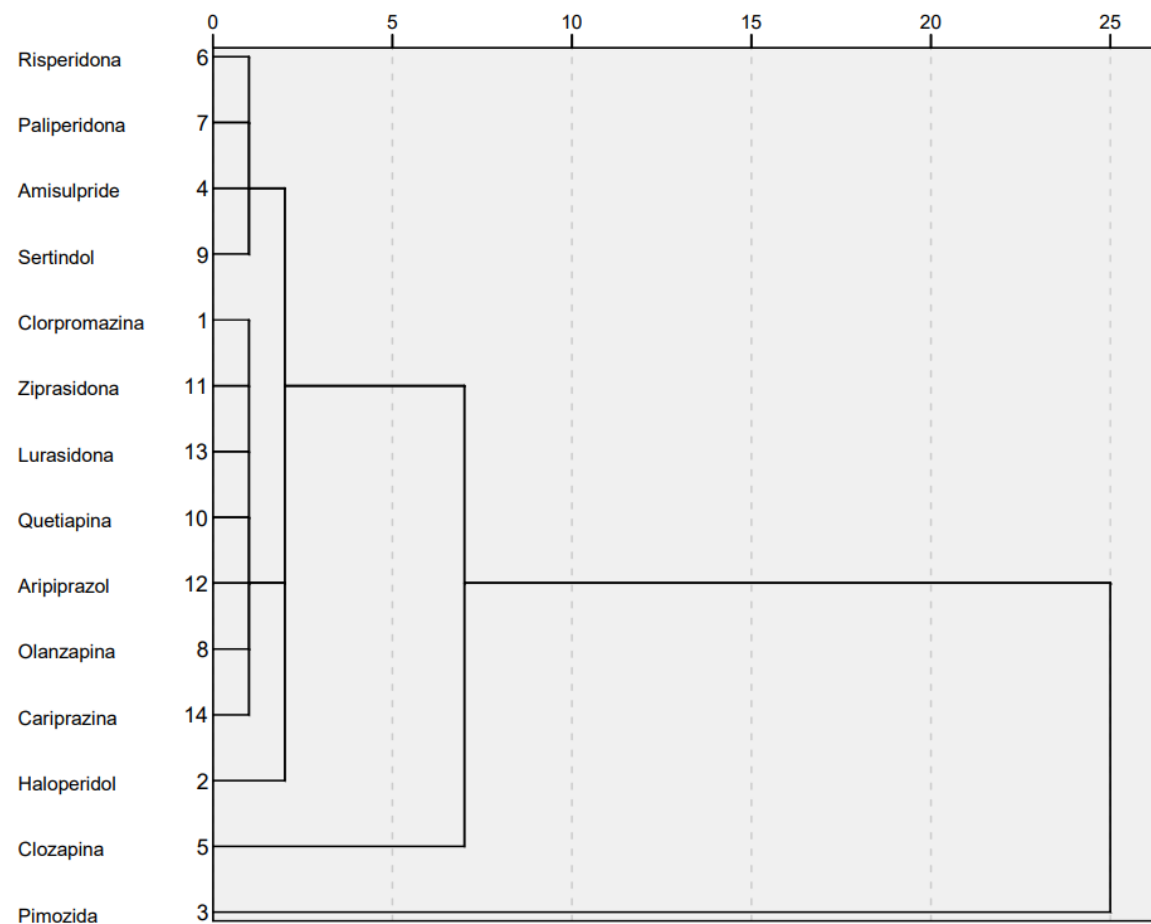
*La clozapina no entra en el análisis de medias al ser un caso único.

Se advierte diferencias significativas para eficacia global y frente a síntomas psicóticos positivos a favor del conglomerado 1 y en los niveles de prolactina a favor del conglomerado 3, pero no para el riesgo de recibir tratamiento para los extrapiramidalismos (tabla 17).

Imagen 92

Análisis de conglomerados

(Índice extrapiramidal para eficacia global, Índice prolactina para eficacia global)



Cuando aplicamos un análisis de conglomerados a los índices elaborados, empleando el método de conglomeración de vecino más cercano, en los relacionados con la eficacia global, en primer lugar, tenemos los siguientes resultados (imágenes 92 y 93). Se aprecia el caso extremo de la pimozida, de la clozapina y un grupo que recoge a los demás.

Imagen 93

Distribución de conglomerados

(Índice extrapiramidal para eficacia global, Índice prolactina para eficacia global)

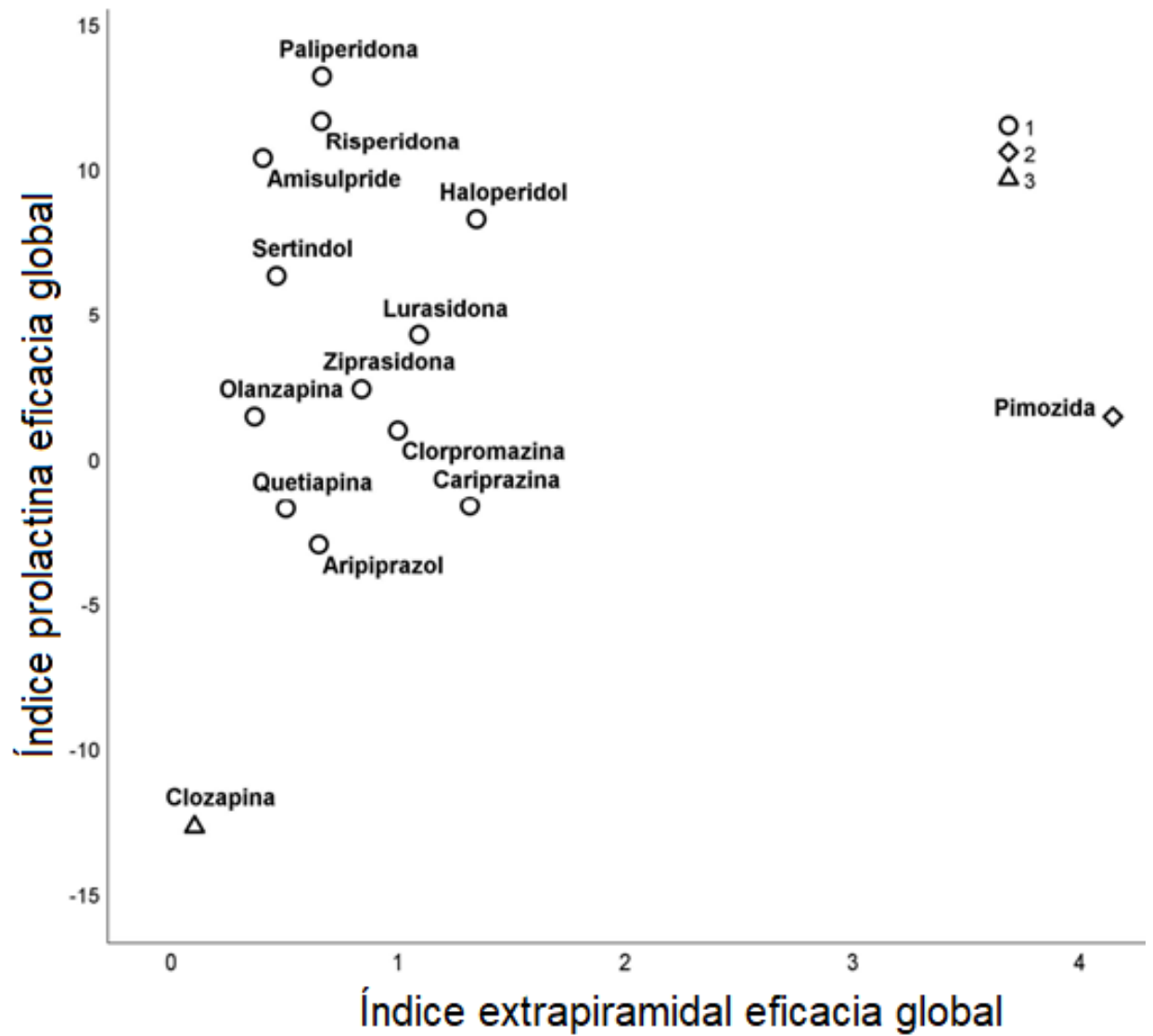
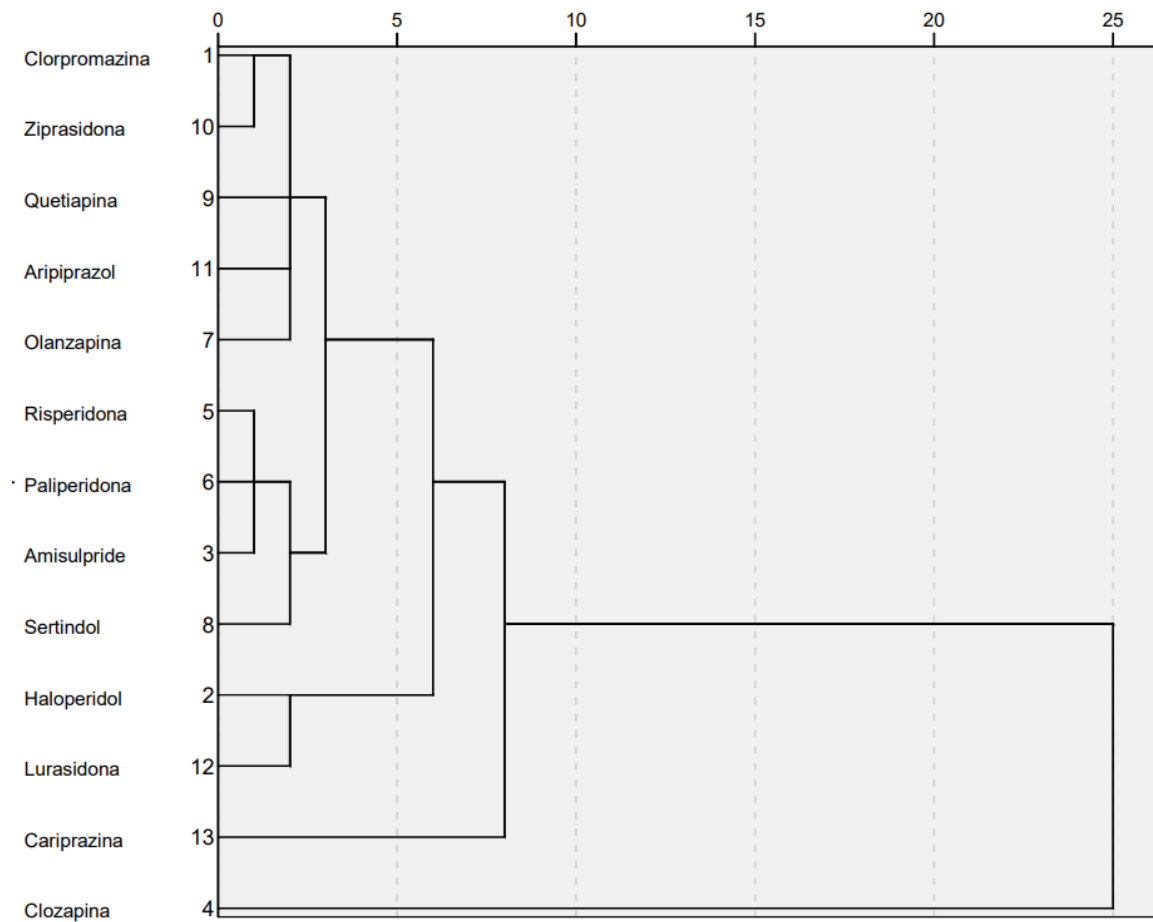


Imagen 94

Análisis de conglomerados mediante vecino más próximo y distancia euclídea²

(Índice extrapiramidal para eficacia síntomas psicóticos positivos, Índice prolactina para eficacia síntomas psicóticos positivos)



Se procede con los índices establecidos respecto de la eficacia frente a síntomas psicóticos positivos. Describe (imágenes 94 y 95) dos casos extremos (clozapina y cariprazina), una agrupación de haloperidol y lurasidona y un conglomerado que agrupa al resto de fármacos.

Imagen 95

Distribución de conglomerados mediante vecino más próximo y distancia euclídea²

(Índice extrapiramidal para eficacia síntomas psicóticos positivos, Índice prolactina para eficacia síntomas psicóticos positivos)

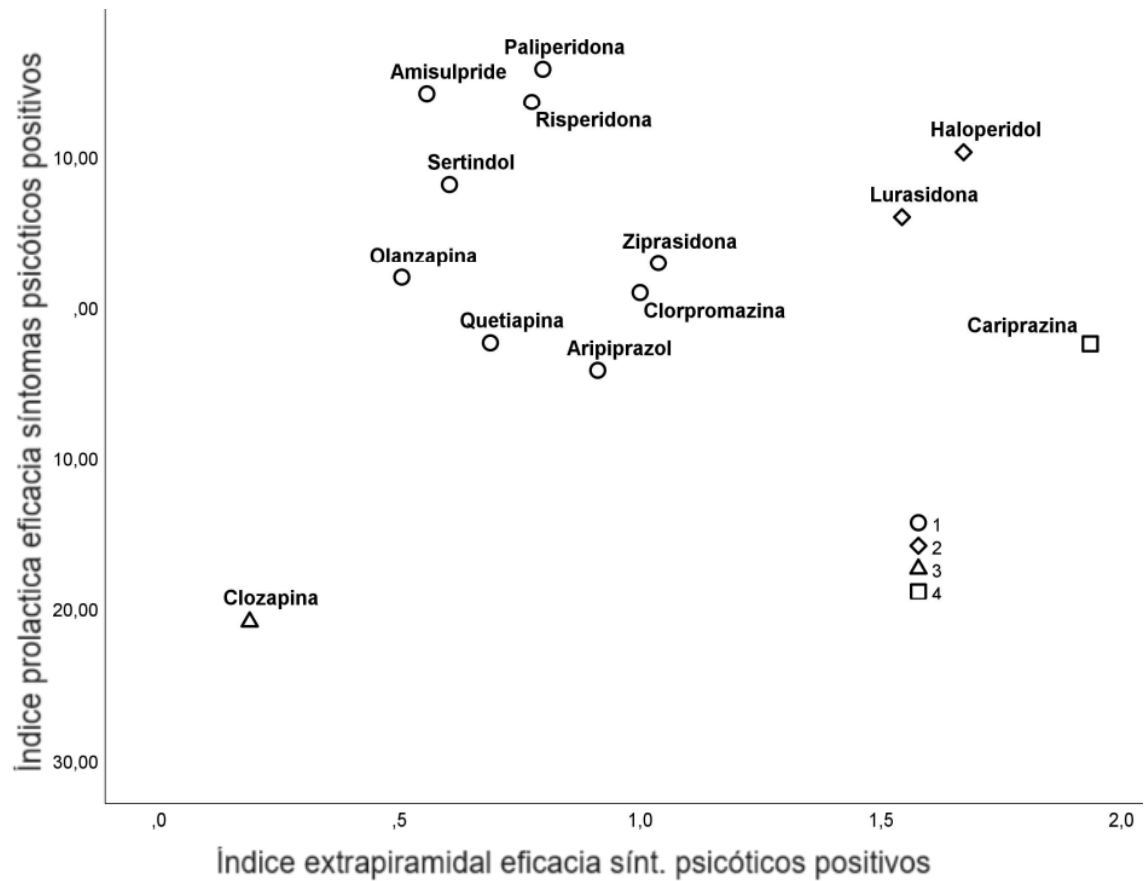
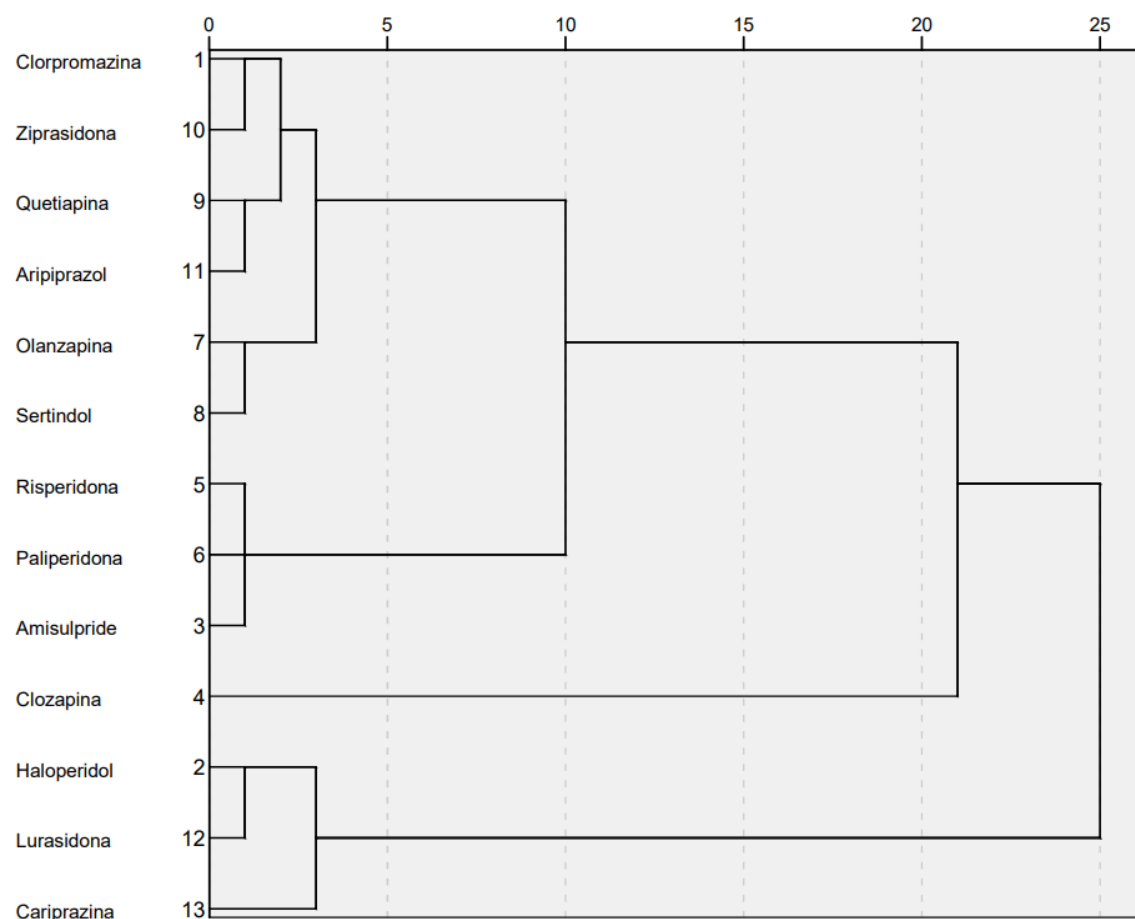


Imagen 96

Análisis de conglomerados mediante Ward y distancia euclídea²

(Índice extrapiramidal para eficacia síntomas psicóticos positivos, Índice prolactina para eficacia síntomas psicóticos positivos)

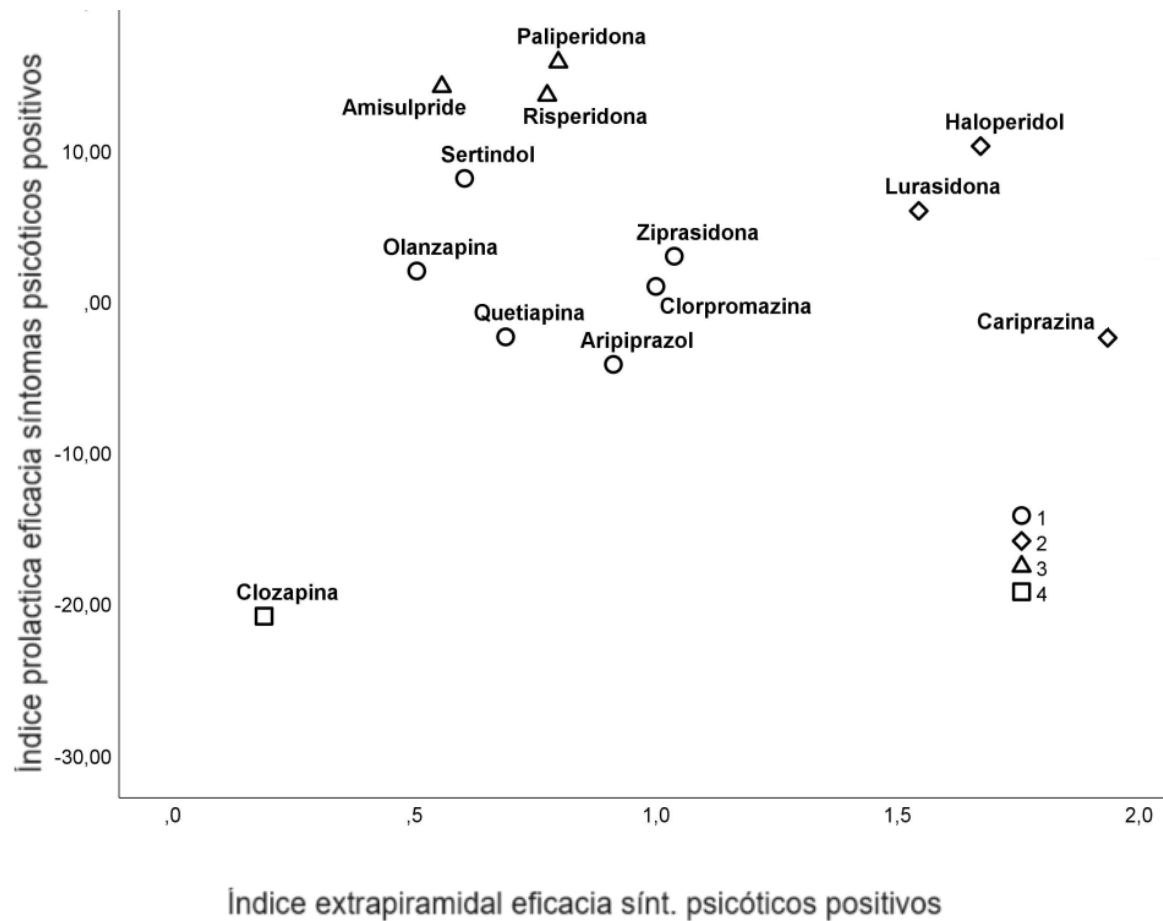


Cuando se procede al mismo análisis anterior siguiendo la metodología de Ward el resultado aparenta resolverse con más claridad (imágenes 96 y 97). La clozapina sigue como caso atípico. Haloperidol, lurasidona y cariprazina se engloban hacia una dimensión de mayor extrapiramidalismos y el gran grupo del análisis anterior se divide por un paralelo que deja al amisulpride y la risperidona/paliperidona en el rango superior de los niveles de prolactina.

Imagen 97

Distribución de conglomerados mediante Ward y distancia euclídea²

(Índice extrapiramidal para eficacia síntomas psicóticos positivos, Índice prolactina para eficacia síntomas psicóticos positivos)



A modo de adenda, tras la vista de los resultados y reflexionando sobre estos y el método seguido, se nos ha planteado cierta inquietud a propósito de los síntomas negativos. Nos hemos preguntado qué ocurriría si se hace un intento de clasificación que incluya la eficacia en síntomas positivos, en negativos (tabla 18, con los valores relativos a clorpromazina), el riesgo de recibir tratamiento para los extrapiramidalismos y los niveles de prolactina.

$$Ef_{rel\ i\ psicóticos\ negativos} = \frac{Ef_{i\ psicóticos\ negativos}}{Ef_{CPZ\ psicóticos\ negativos}} \quad (7)$$

Tabla 18

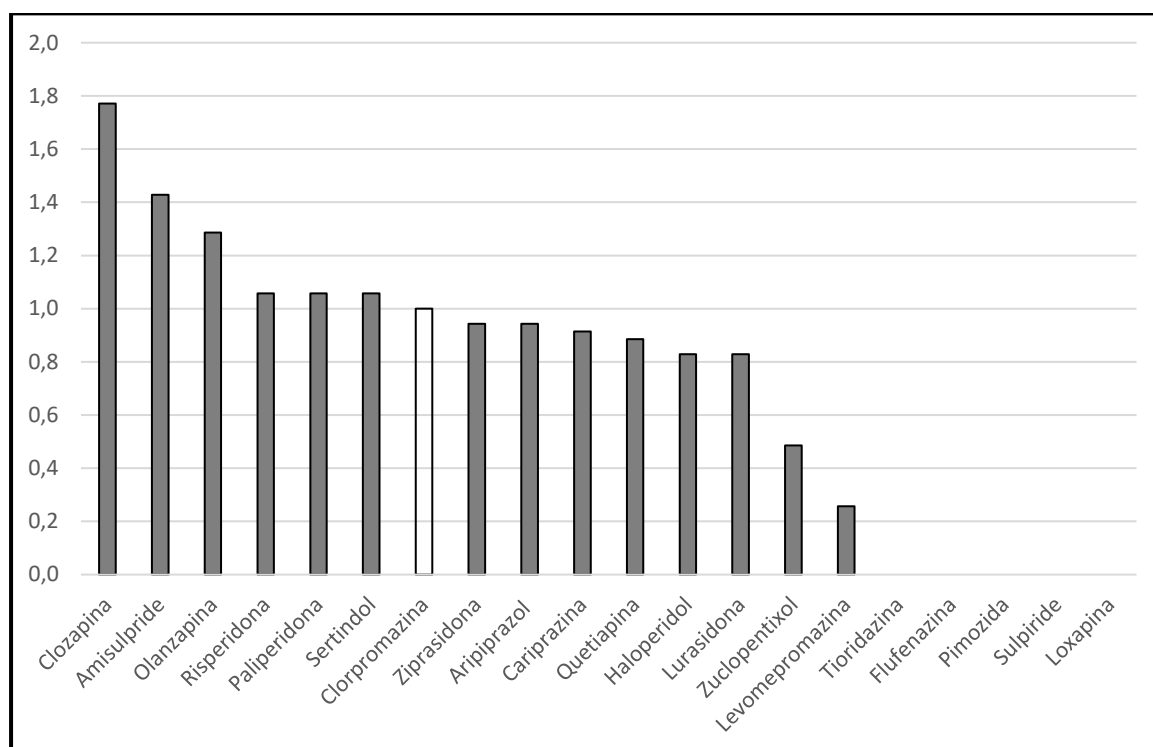
Eficacia para síntomas negativos

	Diferencia media estandarizada	<i>Ef rel i psicóticos negativos</i>
Clozapina	0,62	1,771
Amisulprida	0,5	1,428
Olanzapina	0,45	1,286
Risperidona	0,37	1,057
Paliperidona	0,37	1,057
Sertindol	0,37	1,057
Clorpromazina	0,35	1
Ziprasidona	0,33	0,943
Aripiprazol	0,33	0,943
Cariprazina	0,32	0,914
Quetiapina	0,31	0,886
Haloperidol	0,29	0,828
Lurasidona	0,29	0,828
Zuclopentixol	0,17	0,486
Levomepromazina	0,09	0,257
Tioridazina	Nd.	Nd.
Flufenazina	Nd.	Nd.
Pimozida	Nd.	Nd.
Sulpirida	Nd.	Nd.
Loxapina	Nd.	Nd.

(Huhn *et al.*, 2019)

Imagen 98

Eficacia para síntomas psicóticos negativos relativa a clorpromazina



Se practica un análisis de conglomerados en un principio por vecino más próximo (imagen 99) resultando un dendrograma poco claro, donde se ilustra lo que se ha llamado la tendencia a provocar una incorporación de casos por arrastre. Con la clozapina como caso extremo y un gran grupo en el que el corte debería ser de hasta seis conglomerados con escasas distancias entre ellos o aceptar un gran grupo “alargado” de los que tiende a generar este método. Así se procede por el método de Ward (imagen 100) con una solución más clara a expensas de la clozapina como resultado extremo y una distribución en tres conglomerados (tabla 19). Comparamos las medias de estos grupos que resulta en que no hay diferencias significativas para la eficacia frente a síntomas psicóticos negativos.

Imagen 99

Análisis de conglomerados según vecino más próximo

Eficacia antipsicótica, Eficacia sínt. negativos, Ttº. Extrapiramidalismos, Niveles de prolactina).

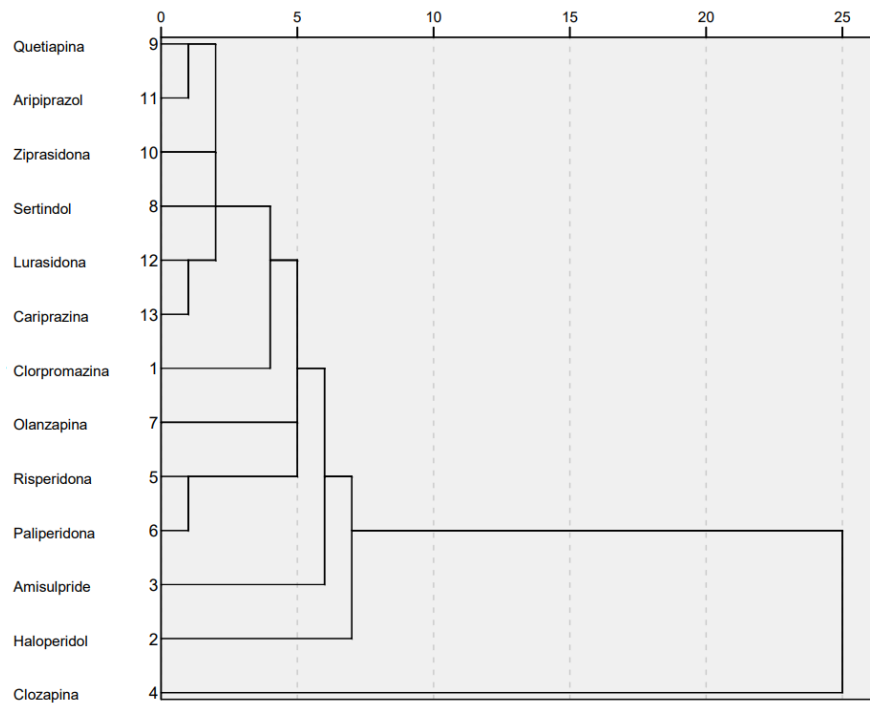


Imagen 100

Análisis de conglomerados según Ward

Eficacia antipsicótica, Eficacia sínt. negativos, Ttº. Extrapiramidalismos, Niveles de prolactina).

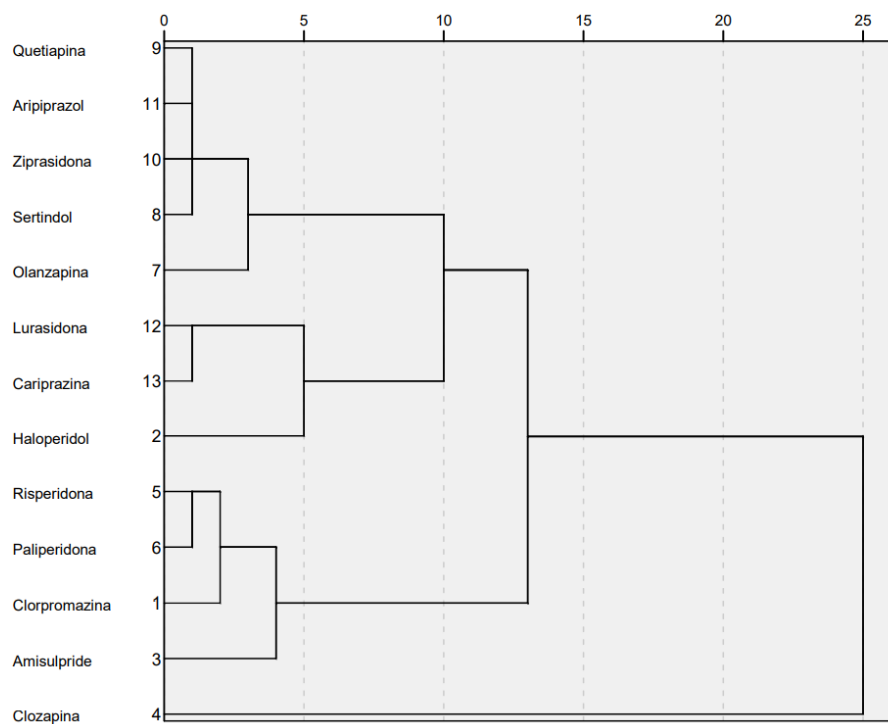


Tabla 19

Medias de conglomerados 1, 2 y 4 con significación para ANOVA.

		Eficacia sént. psicóticos positivos	Eficacia sínt. psicóticos negativos	Ttº. Extrap.	Prolactina
		Diferencia media estandarizada	Diferencia media estandarizada	Riesgo relativo	Diferencia media estandarizada
	Clozapina*	0,89	0,64	0,46	-2,05
Conglomerado 1					
	Clorpromazina Risperidona Paliperidona Amisulprida	0,6	0,397	1,76	0,952
Conglomerado 2					
	Lurasidona Cariprazina Haloperidol	0,373	0,3	2,423	0,297
Conglomerado 4					
	Quetiapina Aripiprazol Sertindol Ziprasidona Olanzapina	0,428	0,358	1,202	0,88
Significación					
		0,006	0,122	0,008	0,04

*La clozapina no entra en el análisis de medias al ser un caso único.

También nos planteamos si el manejo de los datos a la manera de índices es útil en nuestra intención clasificatoria. Prescindimos de la prolactina, ante las dudas sobre sus resultados, y elaboramos un índice extrapiramidal para eficacia frente a síntomas negativos

Índice extrapiramidal para eficacia frente a síntomas psicóticos negativos

$$I_{\text{Extr. psicóticos negativos}} = \frac{Tt^{\circ} \text{Extr } rel \ i}{Ef \ rel \ i_{\text{psicóticos negativos}}} \quad (12)$$

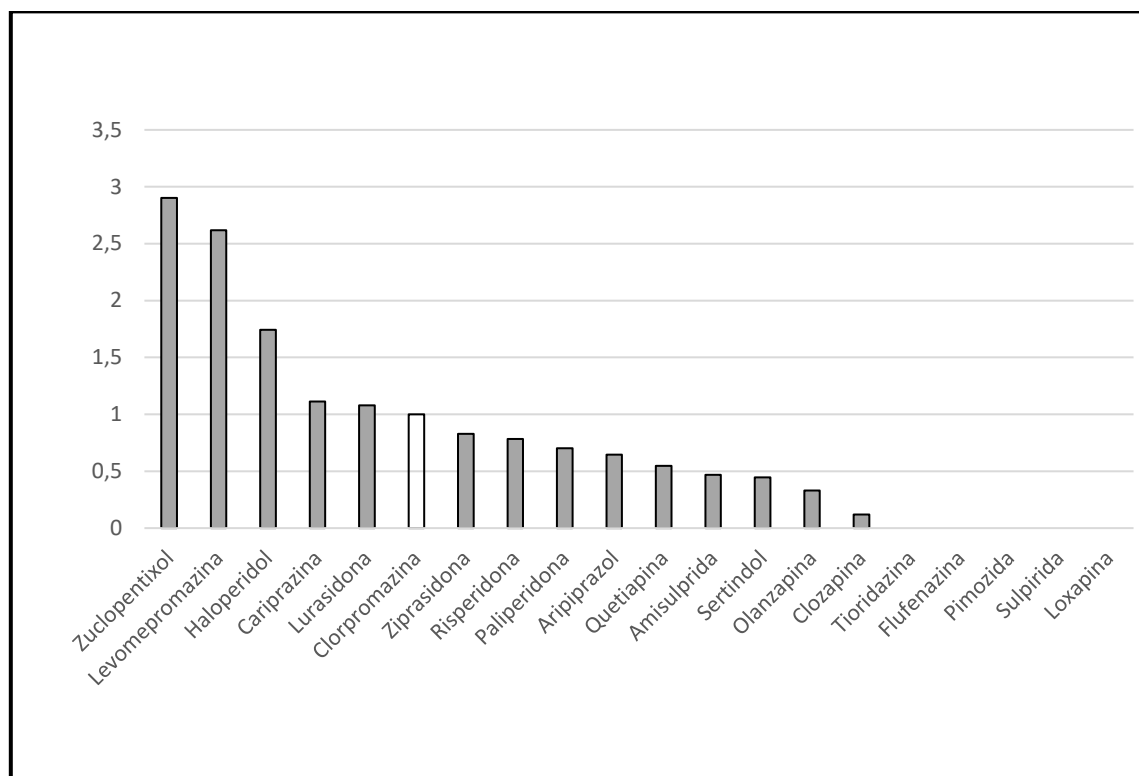
Tabla 20

Índice extrapiramidal para eficacia frente a síntomas psicóticos negativos

Zuclopentixol	2,901	Quetiapina	0,546
Levomepromazina	2,619	Amisulprida	0,468
Haloperidol	1,742	Sertindol	0,445
Cariprazina	1,114	Olanzapina	0,33
Lurasidona	1,08	Clozapina	0,12
Clorpromazina	1	Tioridazina	Nd.
Ziprasidona	0,83	Flufenazina	Nd.
Risperidona	0,784	Pimozida	Nd.
Paliperidona	0,702	Sulpirida	Nd.
Aripiprazol	0,645	Loxapina	Nd.

Imagen 101.

Índice extrapiramidal para eficacia frente a síntomas psicóticos negativos



Una vez hecho esto último se procede a un análisis de conglomerados del índice extrapiramidal para eficacia en síntomas psicóticos positivos y el índice extrapiramidal para eficacia en síntomas psicóticos negativos. Aplicamos primero la metodología de vecino más próximo con la distancia euclídea². Se describe un grupo en el extremo de ambos valores compuesto por levomepromazina y zuclopentixol y el resto en un gran grupo bastante lineal de apariencia (imágenes 102 y 103). Aplicando el método de Ward se describen dos grupos, de manera que el de valores extremos incluye, además, haloperidol, cariprazina y lurasidona (imágenes 104 y 105).

Imagen 102

Análisis de conglomerados Índice extrapiramidal (Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos, Eficacia frente a síntomas psicóticos negativos). Método de vecino más próximo

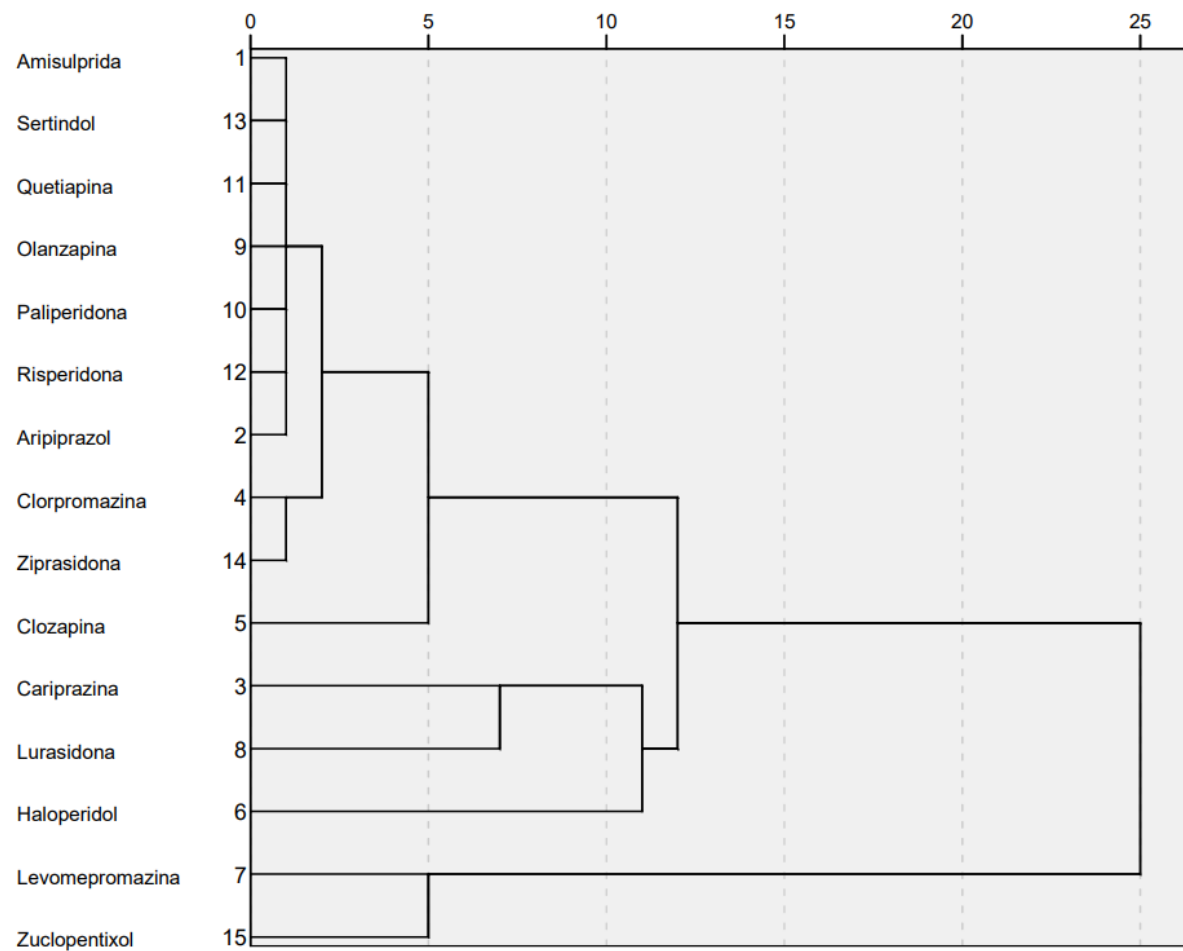


Imagen 103

Distribución de conglomerados Índice extrapiramidal (Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos, Eficacia frente a síntomas psicóticos negativos). Método de vecino más próximo

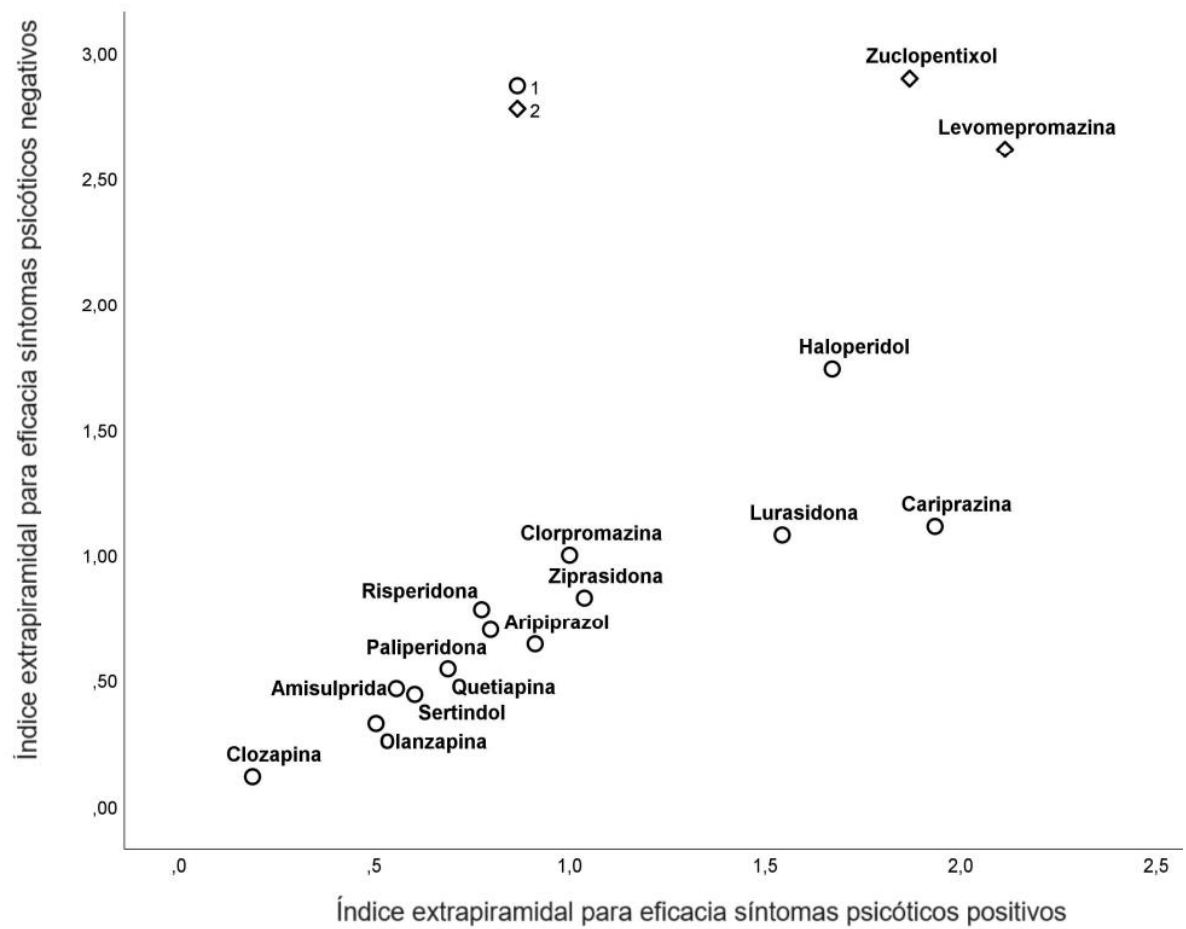


Imagen 104

Análisis de conglomerados Índice extrapiramidal (Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos, Eficacia frente a síntomas psicóticos negativos). Método de Ward

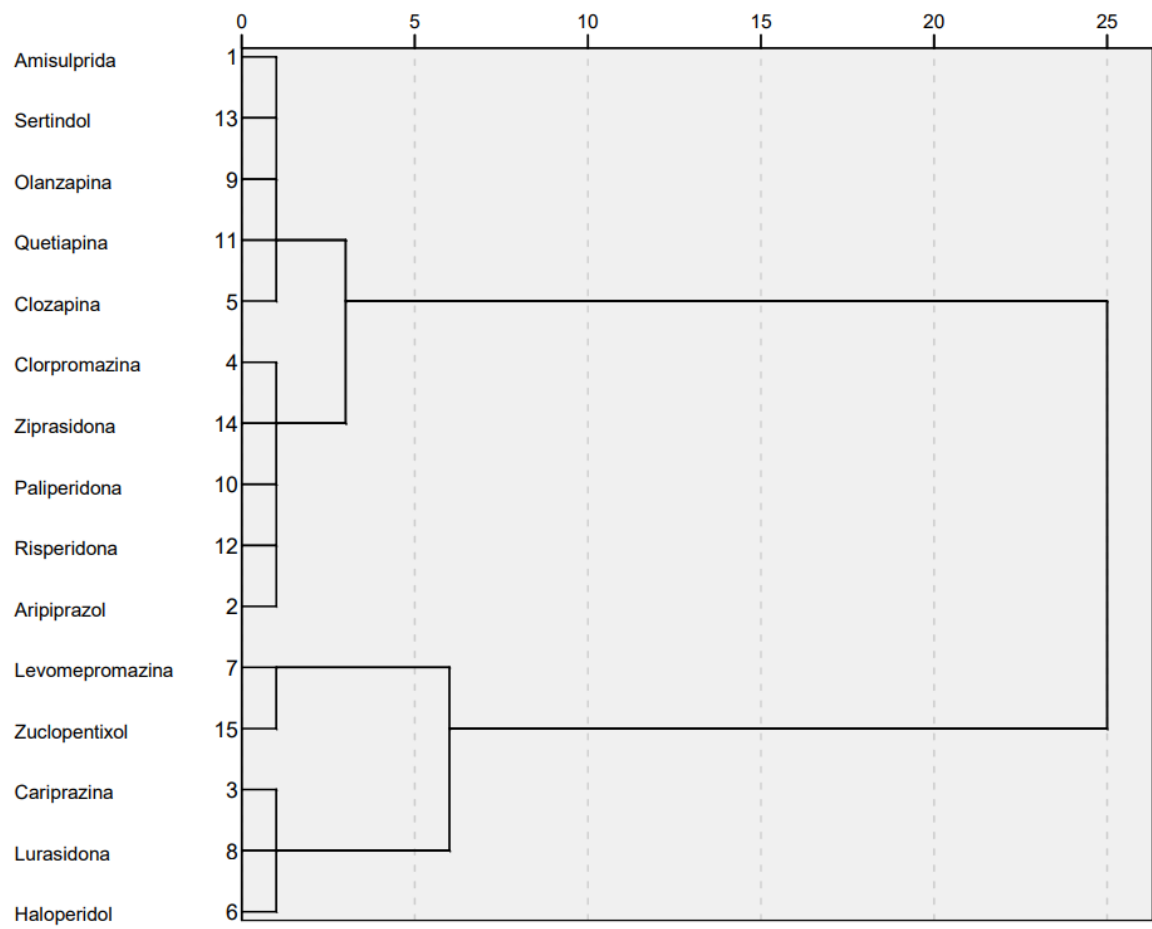


Imagen 105

Distribución de conglomerados Índice extrapiramidal (Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos, Eficacia frente a síntomas psicóticos negativos). Método de Ward

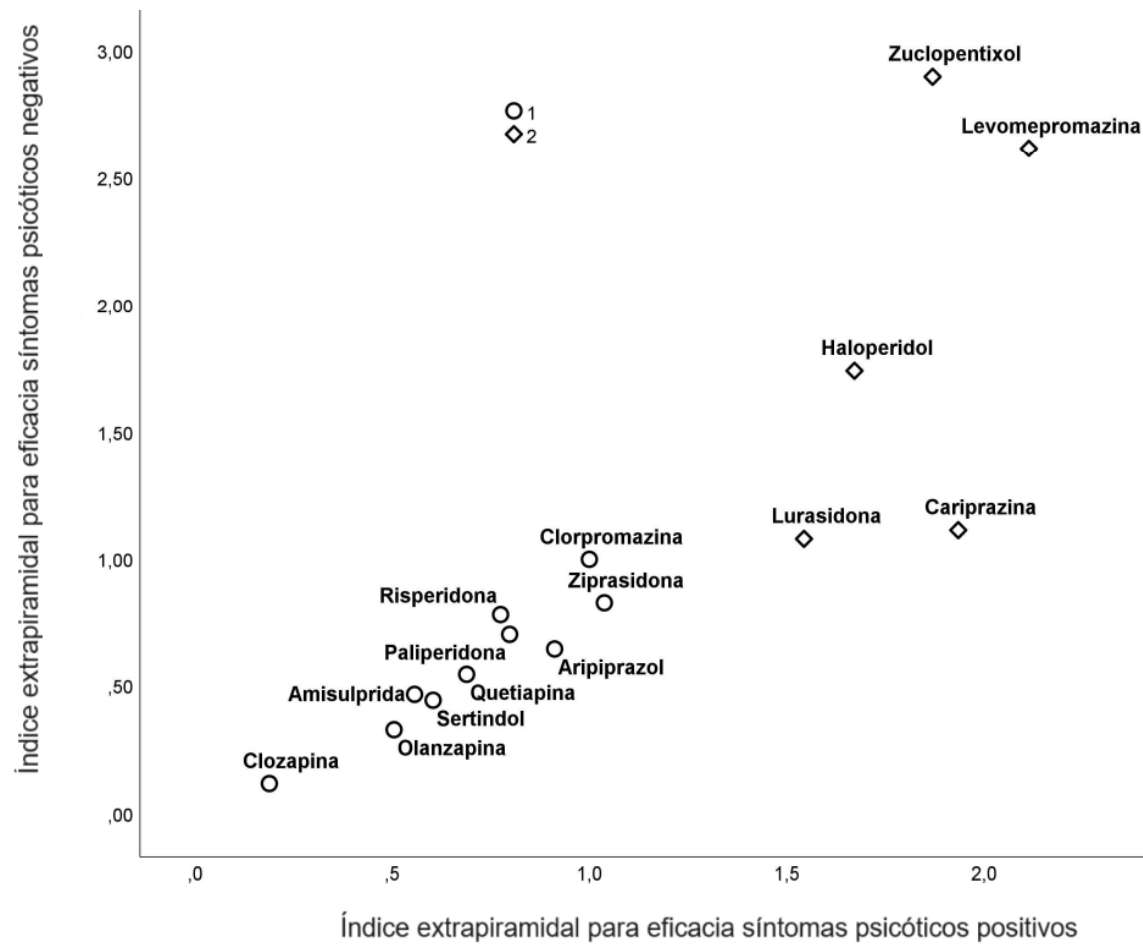
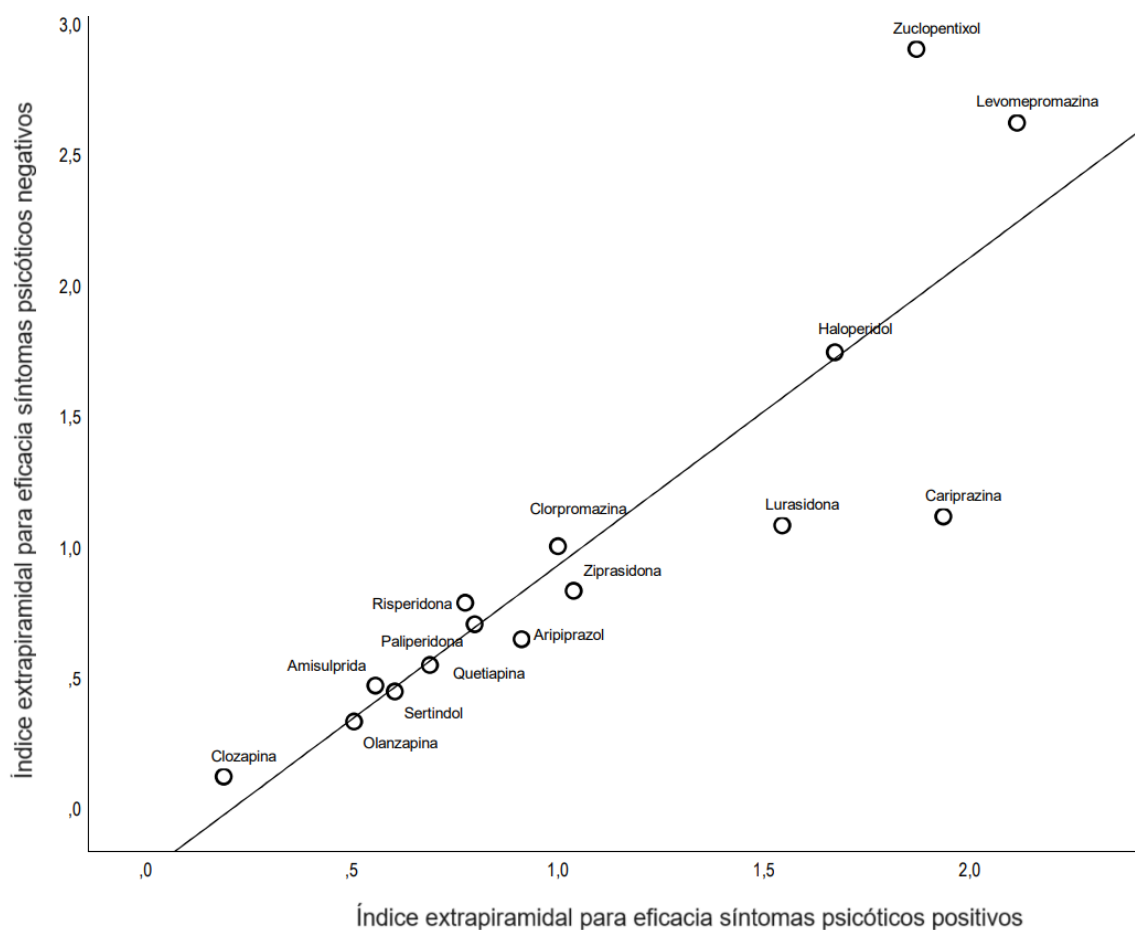


Imagen 106

Correlación Índice extrapiramidal (Eficacia frente a síntomas psicóticos positivos, Eficacia frente a síntomas psicóticos negativos).



r de Pearson = 0,87 R^2 lineal = 0,756

Como se ve (imagen 106) la distribución de los índices extrapiramidales para síntomas negativos y positivos es muy lineal con un buen ajuste entre sus datos. La clozapina sería la más cercana al origen de coordenadas, siendo pues el fármaco que menos riesgo de tratamiento para los extrapiramidalismos afronta para ser eficaz, tanto en síntomas negativos y positivos. Véase la posición de la clorpromazina, estando la gran mayoría de los antipsicóticos más recientes en valores inferiores de riesgo para recibir tratamiento contra los extrapiramidalismos; por otra parte, el haloperidol va en sentido contrario.

6.3.- Discusión.

En el análisis de la génesis y evolución del concepto de antipsicótico atípico, y necesariamente de neuroléptico, queremos señalar lo siguiente. La idea de neuroléptico fue establecida bajo la premisa del *sine qua non* de la relación entre la eficacia y las alteraciones extrapiramidales. Fue un acto de inducción excesivo, por lo menos esperar que fuera tan absoluto, ya que se realizó con tan solo dos fármacos, la reserpina y la clorpromazina. La aparición del haloperidol “consagró” este planteamiento. Aunque se dispuso prontamente de antipsicóticos con características atípicas, en cuanto a que no provocaban los extrapiramidalismos del dogma neuroléptico, no se plantearon dudas al respecto. Véase el papel de la tioridazina, por ejemplo. Los estudios de experimentación animal y neurofisiológica centradas en la dopamina continuaron llevando el pensamiento en la dirección de esta idea de neuroléptico. La reaparición de la clozapina acabó por derribar el paradigma neuroléptico, sustituyéndolo de manera que todos los fármacos que le han seguido pretenden ser una alternativa atípica, y moderna, desprovista de los graves problemas de la clozapina. Esto ha sido una expectativa que no se ha colmado, aunque se debe reconocer que los nuevos antipsicóticos han aportado particularidades y ventajas en una necesidad de tratamiento compleja y diversa. La psicofarmacología clínica sigue siendo necesaria para la toma de decisiones; el uso de antipsicóticos en la enfermedad de Parkinson y la enfermedad por cuerpos de Lewy corticales es el mayor reto de la atipicidad de estos fármacos.

Evidentemente no todo es neurobioquímica en esta historia. El papel de los médicos y farmacéuticos, su genio y carácter, marcó el devenir de la influencia de sus ideas, en ocasiones más allá de los datos. También las empresas farmacéuticas han propiciado adherir sus fármacos a la etiqueta de antipsicótico atípico. El médico psiquiatra debe estar preparado, científica y humanamente, para semejante travesía. La terapéutica de las psicosis no está resuelta de forma definitiva, son aún muchas las necesidades y oportunidades de investigación en cuanto a eficacia y efectos secundarios.

Respecto de la noción de antipsicótico atípico y su validez, esta puede ser descartada, en cuanto a una dicotomía precisa respecto de los neurolépticos. Se precisa establecer unos criterios objetivos basados en principios farmacoterapéuticos, de eficacia y seguridad, y psiquiátricos, que evalúen la eficacia respecto de los efectos secundarios, que no deja de ser el eje del debate. Es innegable que la posibilidad de provocar extrapiramidalismos es una característica de la mayoría de los fármacos antipsicóticos; habría, pues un rasgo neuroléptico. Este es diverso y se debería cuantificar respecto de la eficacia, que es lo que se pretende, de manera que podríamos describir a los fármacos antipsicóticos como más o menos neurolépticos, siendo los que menos los que se vienen considerando como atípicos. Esto es lo que se ha sometido a estudio analítico con la idea de establecer un índice entre los efectos secundarios y la eficacia. De los fármacos antipsicóticos, no parece erróneo, afirmar que la clozapina sería el menos neuroléptico.

En cuanto al análisis estadístico practicado tienen sus limitaciones. Hubiera sido deseable disponer de los datos a propósito de los síntomas extrapiramidales como expresión directa de escalas clínicas. Los datos de prolactina están sometidos a las dudas que los autores del estudio ya señalan. No esperábamos encontrar falta de datos en cuanto a escalas específicas para síntomas psicóticos positivos y negativos.

De los datos y resultados comentamos que las medidas de correlación y ajuste a una recta son muy débiles y si acaso no muestran un respaldo de la idea absoluta de neuroléptico que asocia la eficacia antipsicótica a la provocación de efectos extrapiramidales. La situación es similar a la relación de la prolactina con la eficacia. Hay que señalar el gran peso de la clozapina en esto, incluso considerando que no se recogen los estudios de casos resistentes, donde las diferencias en eficacia se deben magnificar. Que la clozapina sea un caso extremo del conjunto de antipsicóticos nos hace plantearnos que sea de una categoría diferente.

Si el patrón original de neuroléptico es la clorpromazina podríamos decir que aquellos fármacos que estén cercanos (en un mismo conglomerado) respecto de la eficacia y efectos secundarios (extrapiramidales y prolactogénicos) también lo serían. Partimos de que se ha impuesto un modelo bipolar de concebir los antipsicóticos entre neuroléptico clásico y antipsicótico atípico. El contraste de este modelo de dos supuestas categorías es el punto de partida del análisis.

Los resultados son bastante heterogéneos con casos dispares y distantes. La clozapina se comporta en todos los análisis de conglomerados como el caso atípico que se anticipaba en el estudio de las rectas de ajuste y se caracteriza por la eficacia y el bajo riesgo de extrapiramidalismos y de elevar la prolactina. La amisulprida revela distancias notables en una mayor eficacia y bajos extrapiramidalismos, en lo que se distancia claramente del modelo de neuroléptico, pero provoca hiperprolactinemia. La pimozida parece una imagen inversa, de manera que provoca muchos extrapiramidalismos y apenas altera la prolactina constituyendo otra situación extrema en la distribución.

De forma global se puede apreciar que, en la mayoría de los análisis realizados, el grupo de los antipsicóticos atípicos no tienen una distancia elevada de la clorpromazina, estando incluidos muchas veces en su grupo. Alguno incluso se aleja de este grupo, pero en dirección hacia fármacos que se han venido considerando como neurolépticos clásicos de los más incisivos del tipo haloperidol y zuclopentixol. Sí que hay que indicar que muchos de estos antipsicóticos se orientan en el sentido de la clozapina, pero siempre mucho más próximos a la clorpromazina. Cuando se ha practicado un análisis de conglomerados con las cuatro variables iniciales, la separación en dos grupos y un caso atípico por el método de Ward (imagen 91) es estudiado en cuanto a diferencias de medias según ANOVA (tabla 17) sin encontrar diferencias significativas entre grupos.

El análisis de conglomerados de los índices extrapiramidal y de prolactina para la eficacia global (imágenes 92 y 93) muestran los casos extremos de clozapina y pimozida con el resto en un grupo con límites de apariencia elíptica. Lo mismo en cuanto a la eficacia frente a síntomas psicóticos positivos refleja un resultado similar (imágenes 94-97), aunque no tan homogéneo.

La incorporación de la variable eficacia frente a síntomas psicóticos negativos da lugar a una distribución en conglomerados que nos parece de difícil interpretación, aun aplicando los dos métodos de aglomeración elegidos (imágenes 99 y 100, tabla 19).

El resultado que nos ha llamado la atención es la distribución del índice extrapiramidal para la eficacia para síntomas psicóticos positivos y negativos (imágenes 101-105). La dispersión es muy lineal (r de Pearson = 0,87) con la clozapina en la base inferior de la muestra, la clorpromazina cerca, pero por encima, de la mayoría de los antipsicóticos atípicos y el haloperidol en valores aún más elevados, lo que se interpreta dentro de su papel de neuroléptico tipo. El zuclopentixol va más lejos en el sentido del haloperidol. La situación sobre esta recta en un punto distante y extremo de la levomepromazina es reflejo de que a pesar de su baja capacidad para provocar extrapiramidalismos no resulta eficaz como antipsicótico, siendo esto por lo que se usa como fármaco sedante. La estructura química no predice indefectiblemente la eficacia.

Se pueden ver notables diferencias entre los fármacos en cuanto a las distribuciones en grupos que se aprecian, sin que se pueda interpretar como una homogeneidad en una distribución en dos grupos del tipo neuroléptico clásico y antipsicótico atípico.

El uso de un índice extrapiramidal respecto de la eficacia (síntomas psicóticos positivos y negativos) nos parece una opción razonable para plantear su caracterización. En vez de adjetivar como atípico o neuroléptico estos índices nos permiten cuantificar estos conceptos. Por los datos que se han dispuesto los resultados respecto del tratamiento de los extrapiramidalismos resultan más válidos que los de la afectación de los niveles de prolactina.

7.- Conclusiones

1.- Del estudio y análisis de la historia de la psicofarmacología de los antipsicóticos se concluye que aceptar un modelo de dos categorías homogéneas entre sí no es aplicable. Hay fármacos antipsicóticos diversos que no se distribuyen necesariamente entre un grupo de neurolépticos y otro de antipsicóticos atípicos. Hay diferencias notables y amplias entre los diversos antipsicóticos que los caracterizan clínicamente. Se debe reconocer la existencia de un rasgo neuroléptico (en el que se refleja la provocación de extrapiramidalismos y elevación de la prolactina) pero esto resulta muy dispar, al igual que la eficacia clínica. Existen fármacos antipsicóticos que no cumplen este patrón neuroléptico, en lo que se ha dado en llamar antipsicóticos atípicos. No es asumible la extensión y generalización de la idea de antipsicótico atípico a la vista de la heterogeneidad de los fármacos antipsicóticos en eficacia y efectos secundarios. La aplicación excesiva del pensamiento inductivo en dos categorías no refleja ni la historia ni la realidad clínica de los antipsicóticos.

2.- Del estudio de los datos de ensayos clínicos, las medidas de correlación y los estudios de conglomerados no respaldan la división de los fármacos antipsicóticos en una dicotomía de grupos homogéneos de fármacos neurolépticos y antipsicóticos atípicos. Resaltar que la clozapina es un elemento extremo y aislado de los que han sido llamados antipsicóticos atípicos, rechazando la unidad y validez de la extensa aplicación de este concepto.

La aplicación de un estadístico, un índice, del riesgo a seguir tratamiento para efectos extrapiramidales respecto de la eficacia, tanto para síntomas psicóticos positivos como negativos, permite establecer una clasificación de estos fármacos de una manera dimensional no categórica y que se ajusta más a la realidad de la práctica de la psicofarmacología clínica.

A este estadístico se le denomina genéricamente índice extrapiramidal de los antipsicóticos.

8.- Bibliografía

- Agarwal, P., Sarris, C., Herschman, Y., Agarwal, N., Mammis, A. (2016). Schizophrenia and neurosurgery: A dark past with hope of a brighter future. *Journal of Clinical Neuroscience*, 34, 53-8.
- Aghajanian, G. (1999). Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*, 21, 16S-3S.
- Agid, O., Siu, C. O., Potkin, S. G., Kapur, S., Watsky, E., Vanderburg, D., Zipursky, R. B., Remington, G. (2013). Meta-regression analysis of placebo response in antipsychotic trials, 1970–2010. *American Journal of Psychiatry*, 170, 1335-44.
- Alam, S. A., Baruah, A., Agarwal, G., Mohite, N. (2016). Management of drug-induced movement disorders in psychiatry: an update. *Open Journal of Psychiatry Allied Sciences*, 7, 111-6.
- Alamo, C., López-Muñoz, F., Cuenca, E. (2000). El desarrollo de la clozapina y su papel en la conceptualización de la atipicidad antipsicótica. *Psiquiatría.com*, 4(3).
- Alander, T., Andén, N. E., Grabowska-Andén, M. (1980). Metoclopramide and sulpiride as selective blocking agents of pre- and postsynaptic dopamine receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 312, 145-50.
- Alcántara, A. G., Barcia, D. (1999). Risperidone et concept de neuroleptique bipolaire. *L'Encephale*, 25, 146-50.
- Alda, M., McKinnon, M., Blagdon, R., Garnham, J., MacLellan, S., O'Donovan, C., Hajek, T., Nair, C., Dursun, S., MacQueen, G. (2017). Methylene blue treatment for residual symptoms of bipolar disorder: Randomised crossover study. *British Journal of Psychiatry*, 210, 54-60.
- Altamura, A. C., Dragogna, F. (2013). Should the term 'antipsychotic' be changed to 'multidimensional stabiliser' in bipolar disorder? Towards a new denomination for 'atypical antipsychotics'. *Australian New Zealand Journal of Psychiatry*, 47, 707-9.
- Anderson, K. (2005). Movement disorders due to atypical antipsychotics. En S. Factor, A. Lang, W. Weiner (Eds.), *Drug induced movement disorders*.
- Andrade, C. (2020). Mean difference, standardized mean difference (SMD), and their use in meta-analysis. *Journal of clinical psychiatry*, 81, e1-e4.
- Andreasen, N. (2001). *Brave new brain*. Oxford University Press.
- Andreasen, N., Nopoulos, P., Schultz, S., Miller, D., Gupta, S., Swayze, V., Flaum, M. (1994). Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present, and future. *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl.*, 384, 51-9.
- Angst, J., Bente, D., Berner, P., Heimann, H., Helmchen, H., Hippus, H. (1971). Das klinische Wirkungsbild von Clozapin: (Untersuchung mit dem AMP-System). *Pharmacopsychiatry*, 4, 201-11.
- Angst, J., Jaenicke, U., Padrutt, A., Scharfetter, C. (1971). Ergebnisse eines Doppelblindversuches von HF 1854 (8-Chlor-II-(4- methyl-I-piperazinyI)-5H-dibenzo (b, e) (I,4) diazepam) im Vergleich zu Levomepromazin. *Pharmakopsychiatrie*, 4, 192-200.
- Arnold, O., Collard, J., Deniker, P., Ginestet, D., Hippus, H., Itil, T., Labhardt, F., Leeds, A., Montanini, R., Morozoi, G., Simon, P., Villeneuve, A. (1970). Definition and classification of neuroleptics. En *The neuroleptics* (pp. 141-147). Karger.
- Arnt, J. (1982). Pharmacological specificity of conditioned avoidance response inhibition in rats: inhibition by neuroleptics and correlation to dopamine receptor blockade. *Acta Pharmacologica Toxicologica*, 51, 321-9.

- Arnt, J. (1983). Neuroleptic inhibition of 6,7-ADTN-induced hyperactivity after injection into the nucleus accumbens. Specificity and comparison with other models. *European Journal of Pharmacology*, 90, 47-55.
- Arnt, J. (2000). Screening models for antipsychotic drugs. En *Atypical antipsychotics* (pp. 100-119).
- Arnt, J., Skarsfeldt, T., Hyttel, J. (1997). Differentiation of classical and novel antipsychotics using animal models. *International Clinical Psychopharmacology*, 12, S9-S18.
- Awouters, F. H. L., Lewi, P. J. (2007). Forty years of antipsychotic drug research - From haloperidol to paliperidone - with Dr. Paul Janssen. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 57, 625-32.
- Ayd, F. (1961). Neuroleptics and extrapyramidal reactions in psychiatric patients. En J. Bordeleau (Ed.), *Extrapyramidal system and neuroleptics* (pp. 355-364).
- Ayyar, P., Ravinder, J. R. (2022). Animal models for the evaluation of antipsychotic agents. *Fundamental Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/fcp.12855>
- Azarnoff, D. L., Beausoleil, E. G., Darmansjah, I. (1977). The selection of essential drugs. En *World Health Organization - Technical Report Series: Vol. No. 615*.
- Azima, H., Durost, H., Arthurs, D. (1959). The effect of thioridazine (mellaril) on mental syndromes. Comparison with chlorpromazine and promazine. *Canadian Medical Association Journal*, 81, 549-53.
- Azorin, J. M., Dassa, D., Jalfre, M. (1992). Le concept de neuroleptique atypique. *L'Encephale*, 18 Spec No 3, 453-457.
- Baldessarini, R. J., Frankenburg, F. R. (1991). Clozapine. *New England Journal of Medicine*, 324, 746-54.
- Balon, R. (2004). Name for new class of antipsychotic medications. *American journal of Psychiatry*, 161, 930-1.
- Ban, T. (2001). Pharmacotherapy of mental illness. A historical analysis. *Progress Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*, 25, 709-27.
- Ban, T. (2006). The role of serendipity in drug discovery. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(3), 335-44.
- Ban, T. (2007). Fifty years chlorpromazine: A historical perspective. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(4), 495-500.
- Ban, T. A., Wilson, W. H., McEvoy, J. P. (1980). Amoxapine: A review of literature. *International Pharmacopsychiatry*, 15, 166-70.
- Bandelow, B., Meier, A. (2003). Aripiprazole, a «Dopamine-serotonin system stabilizer» in the treatment of psychosis. *German Journal of Psychiatry*, 6, 9-16.
- Bangen, H. (1992). *Geschichte der medikamentösen Therapie der Schizophrenie*. Verlag für Wissenschaft und Bildung.
- Barcia, D. (1998). *Historia de la psicofarmacología*. You us.
- Barghon, R., Protais, P., Colboc, O., Costentin, J. (1981). Hypokinesia in mice and catalepsy in rats elicited by morphine associated with antidopaminergic agents, including atypical neuroleptics. *Neuroscience Letters*, 27, 69-73.

- Bartholini, G., Haefely, W., Jalfre, M., Keller, H. H., Pletscher, A. (1972). Effects of clozapine on cerebral catecholaminergic neurone systems. *British Journal Pharmacology*, 46, 736-40.
- BASF. (2015). BASF-Geschichte. Chemie, die verbindet 1865-2015.
- Baskys, A. (2004). Lewy body dementia: The litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65 Suppl 11, 16-22.
- Baumeister, A. A., Hawkins, M. F. (2005). Continuity and discontinuity in the historical development of modern psychopharmacology. *Journal of the History of the Neurosciences*, 14(3), 199-209.
- Baumeister, A. A., Hawkins, M. F., López-Muñoz, F. (2010). Toward standardized usage of the word serendipity in the historiography of psychopharmacology. *Journal of the History of the Neurosciences*, 19, 253-70.
- Ben-Jonathan, N., Hnasko, R. (2001). Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrine Reviews*, 22, 724-63.
- Bentall, R. (Ed.). (1990). Boyle M. The non-discovery of schizophrenia? Kraepelin and Bleuler reconsidered. En *Reconstructing schizophrenia*. Routledge.
- Berger, F. (1954). The pharmacological properties of 2-methyl-2-n-propyl-1,3-propanediol dicarbamate (miltown), a new interneuronal blocking agent. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 112, 413-23.
- Berger, F., Bradley, W. (1946). The pharmacological properties of a: p dihydroxy-y-(2-methylphenoxy)-propane (myanesin). *Journal Pharmacology*, 1, 265-72.
- Berrios, G. (2010). The history of psychiatric therapies. En *Cambridge Textbook of Effective Treatments in Psychiatry* (pp. 16-44).
- Berrios, G., Marková, I. S. (2018). Historical and conceptual aspects of motor disorders in the psychoses. *Schizophrenia Research*, 200, 5-11.
- Berrios, G., Porter, R. (1995). A history of clinical psychiatry. Cambridge University Press.
- Besag, F. M. C., Vasey, M. J., Salim, I. (2021). Is adjunct aripiprazole effective in treating hyperprolactinemia induced by psychotropic medication? A narrative review. *CNS Drugs*, 35, 507-26.
- Besnard, I., Auclair, V., Callery, G., Gabriel-Bordenave, C., Roberge, C. (2014). Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: Physiopathology, clinical features and guidance. *L'Encephale*, 40, 86-94.
- Besser, G., Edwards, C., McNeilly, A., Parke, L., Forsyth, I. (1972). Galactorrhoea: Successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergocryptine. *British Medical Journal*, 3, 669-72.
- Beumont, P., Bruwer, J., Pimstone, B., Vinik, A., Utian, W. (1975). Brom-ergocryptine in the treatment of phenothiazine induced galactorrhoea. *British Journal of Psychiatry*, 126, 285-8.
- Beumont, P., Corker, C., Friesen, H., Kolakowska, T., Mandelbrote, M., Marshall, J., Murray, M., Wiles, D. (1974). The effects of phenothiazines on endocrine function: II. Effects in men and post-menopausal women. *British Journal of Psychiatry*, 124, 420-30.
- Beumont, P., Gelder, M., Friesen, G., Harris, G., MacKinnon, P., Mandelbrote, B., Wiles, D. (1974). The effects of phenothiazines on endocrine function: I. Patients with inappropriate lactation and amenorrhoea. *British Journal of Psychiatry*, 124, 413-9.

- Beumont, P., Harris, G., Carr, P., Friesen, H., Kolakowska, T., Mackinnon, P., Mandelbrote, B., Wiles, D. (1972). Some endocrine effects of phenothiazines: a preliminary report. *Journal of Psychosomatic Research*, 16, 297-304.
- Bhatara, V., López Muñoz, F., Álamo, C. (2004). El papel de la medicina herbal ayurvédica en el descubrimiento de las propiedades neurolépticas de la reserpina: a propósito de la *Rauwolfia serpentina* y los orígenes de la era antipsicótica. *Anales de Psiquiatría*, 20(6), 274-81.
- Bhatara, V., Sharma, J., Gupta, G., Gupta, Y. (1997). *Rauwolfia Serpentina*: The first herbal antipsychotic. *American Journal of Psychiatry*, 154(7), 894.
- Bialoń, M., Wasik, A. (2022). Advantages and limitations of animal schizophrenia models. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11). <https://doi.org/10.3390/ijms23115968>
- Bishop, M., Gallant, D. (1965). Extrapyramidal side effects and therapeutic response. *Archives of General Psychiatry*, 13, 155-62.
- Blanchet, P. J. (2003). Antipsychotic drug-induced movement disorders. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 30(S1), 101-7.
- Bleich, S., Breuer, L., Kornhuber, J. (2006). Fritz Flügel (1897-1973). Frühe forschungen auf dem gebiet der neuroleptika. *Nervenarzt*, 77(3), 350-4.
- Bleuler, E. (2013). Dementia praecox o el grupo de las esquizofrenias. *Polemos*.
- Bloem, B. R., Okun, M. S., Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet*, 397, 2284-303.
- Bobon, J., Pinchard, A., Collard, J., Bobon, D. P. (1972). Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties. *Comprehensive psychiatry*, 13, 123-31.
- Boer, J. A. Den, Westenberg, H. G. M., Louwerens, J. W., Slooff, C. J. (1991). The clinical significance of atypical antipsychotics. *Acta Neuropsychiatrica*, 3, 55-60.
- Bolton, D., Gilett, G. (2019). The biopsychosocial model of health and disease: new philosophical and scientific developments. *Palgrave Pivot*.
- Bonete, J., Martínez Hortelano, A., Richart, B. (2019). Hyperprolactinemia in psychotic patients treated in monotherapy with long-acting injectable antipsychotics. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 23, 189-93.
- Bordeleau, J. (1961). *Système extrapyramidal et neuroleptiques*. Editions Psychiatriques.
- Bordet, R. (2004). Neuroleptiques ou antipsychotiques? Typiques ou atypiques? *La Lettre du Pharmacologue*, 18, 81-6.
- Borenstern, P., Champion, C., Cujo, P., Gerkiere, F., Olivenstein, C., Kramarz, P. (1969). Un psychotrope original: le sulpiride. *Seminaire Hôpitalaire Paris*, 45, 1301-14.
- Bostwick, J., Pharm, D., Guthrie, S., Pharm, D., Ellingrod, V., Pharm, D. (2008). Antipsychotic-Induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*, 29, 64-73.
- Bourgeois, M. L. (2015). Psychopharmacology before the fifties (Tribute to Thérèse Lempérière). *Annales Médico-Psychologiques*, 173(9), 774-8.
- Bowden, C. R., Voina, S. J., Woestenborghs, R., De Coster, R., Heykants, J. (1992). Stimulation by risperidone of rat prolactin secretion in vivo and in cultured pituitary cells in vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 262, 699-706.

- Box, G. (1979). Robustness in the strategy of scientific model building. En *Robustness in Statistics* (pp. 201-236). Elsevier.
- Boyd-Kimball, D., Gonczy, K., Lewis, B., Mason, T., Siliko, N., Wolfe, J. (2019). Classics in chemical neuroscience: Chlorpromazine *ACS Chemical Neuroscience*, 10, 79-88.
- Braslow, J. T., Marder, S. R. (2019). History of psychopharmacology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 15, 25-50.
- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Biela, H., Bernstein, H. G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, K., Kumaratilake, J., Henneberg, M., Gos, T. (2014). The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: Old fashioned, but still in vogue. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 1-11.
- Brooks, G. W. (1956). Experience with the use of chlorpromazine and reserpine in psychiatry. *New England Journal of Medicine*, 254, 1119-23.
- Bruhwyler, J., Chleide, E., Mercier, M. (1990). Clozapine: an atypical neuroleptic. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 14, 357-63.
- Bürki, H. R., Eichenberger, E., Sayers, A. C., White, T. G. (1975). Clozapine and the dopamine hypothesis of schizophrenia, a critical appraisal. *Pharmakopsychiatrie, Neuro-Psychopharmakologie*, 8, 115-21.
- Burn, J. (1939). Analeptics and sympathicomimetic substances. *British Medical Journal*, 1(4081), 599-602.
- Byerly, M., Suppes, T., Van Tran, Q., Baker, R. (2007). Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: Recent developments and current perspectives. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 639-61.
- Caccia, S., Invernizzi, R. W., Nobili, A., Pasina, L. (2013). A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 9, 319-28.
- Cain, H., Malcolm, M. (1960). Phenothiazine ataraxics. Extrapramidal reactions. *California medicine*, 93, 24-8.
- Caire, M. (2017). L'auto-expérimentation physiothérapique et médicamenteuse, d'Esquirol à Cornelia Quarti. *Annales Médico-Psychologiques*, 175, 645-52.
- Caldwell, A. (1970). Origins of psychopharmacology. From CPZ to LSD. Charles C Thomas.
- Caligiuri, M., Lohr, J., Jeste, D. (1993). Parkinsonism in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1343-8.
- Cancro, R. (2000). The introduction of neuroleptics: A psychiatric revolution. *Psychiatric Services*, 51, 3-5.
- Caponi, S. (2021). Sobre la llamada revolución psicofarmacológica: el descubrimiento de la clorpromazina y la gestión de la locura. *Historia, Ciências, Saúde*, 28, 661-83.
- Caraci, F., Enna, S. J., Zohar, J., Racagni, G., Zalsman, G., van den Brink, W., Kasper, S., Koob, G. F., Pariante, C. M., Piazza, P. V., Yamada, K., Spedding, M., Drago, F. (2017). A new nomenclature for classifying psychotropic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83, 1614-6.
- Carlsson, A. (1983). The suppression of psychotic behaviour -- Antipsychotic agents: elucidation of their mode of action. En *Discoveries in Pharmacology* (First Edit, Vol. 1, pp. 107-115). Elsevier Ltd.

- Carlsson, A. (2000). Nobel Lecture.
- Carlsson, A., Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 20, 140-4.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T. (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxy-tryptophan as Reserpine Antagonists. *Nature*, 180(4596), 1200.
- Caroff, S. (2022). A new era in the diagnosis and treatment of tardive dyskinesia. *CNS Spectrums*, 4-14.
- Caroff, S. N., Mann, S. C., Campbell, E. C., Sullivan, K. A. (2002). Movement disorders associated with atypical antipsychotic drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(suppl. 4), 12-9.
- Carpenter, W. T., Davis, J. M. (2012). Another view of the history of antipsychotic drug discovery and development. *Molecular Psychiatry*, 17, 1168-73.
- Casey, D. E. (1989). Clozapine: Neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*, 99 Suppl, S47-53.
- Casey, D. E. (1995). Motor and mental aspects of extrapyramidal syndromes. *International Clinical Psychopharmacology*, 10, 105-14.
- Casey, D. E. (1996). Behavioral effects of sertindole, risperidone, clozapine and haloperidol in Cebus monkeys. *Psychopharmacology*, 124, 134-40.
- Cassany, D. (2013). *Afilar el lapicero: Guía de redacción para profesionales*. Anagrama.
- Castagné, V., Moser, P. C., Porsolt, R. D. (2009). Preclinical behavioral models for predicting antipsychotic activity. *Advances in Pharmacology*, 57, 381-418.
- Catalá-López, F., Tobías, A., Roqué, M. (2014). Conceptos básicos del metaanálisis en red. *Atención Primaria*, 46, 573-581.
- Cea D'Ancona, M. (2002). *Análisis multivariable: teoría y práctica en la investigación social*. Síntesis.
- Chakrabarti, S. (2021). Clozapine resistant schizophrenia: newer avenues of management. *World Journal of Psychiatry*, 11, 429-48.
- Charkin, T. (1999). Serendipity no longer sufficient for the 21st century. *Pharmaceutical Science Technology Today*, 2, 179-80.
- Chatagnon, P., Chanoit, P. (1953). Psychoplégie transitoire, résultat clinique observé dans des états d'excitation psycho-motrice a la suite de l'action d'un derive de la phénothiazine. *Annales Médico- Psychologiques*, 111, 361-4.
- Chatterjee, A., Chakos, M., Koreen, A., Geisler, S., Sheitman, B., Woerner, M., Kane, J. M., Alvir, J., Lieberman, JA. (1995). Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1724-9.
- Chouinard, G., Chouinard, V.-A. (2008). Atypical Antipsychotics: CATIE Study, Drug-Induced Movement Disorder and Resulting Iatrogenic Psychiatric-Like Symptoms, Supersensitivity Rebound Psychosis and Withdrawal Discontinuation Syndromes. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 77, 69-77.
- Chouinard, G., Jones, B. (1979). Evidence of brain dopamine deficiency in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 24, 661-7.

- Church, M. K., Maurer, M. (2014). Progress in allergy management: Antihistamines. *History of Allergy*, 100, 302-10.
- Citrome, L. (2008). Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis. *Journal of Psychopharmacology*, 22(2 suppl.), 90-7.
- Citrome, L. (2010). Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. *International Journal of Clinical Practice*, 64, 216-39.
- Citrome, L. (2012). A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 13, 1545-73.
- Citrome, L. (2013). Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. *Advances in Therapy*, 30, 114-26.
- Clemens, J., Shaar, C., Smalstig, E., Bach, N., Kornfel, E. (1974). Inhibition of prolactin secretion by ergolines. *Endocrinology*, 94, 1171-6.
- Clemens, J., Smalstig, B., Shaar, C. (1975). Inhibition of prolactin secretion by lergotril mesylate: mechanism of action. *Acta Endocrinologica*, 79, 230-7.
- Clemens, J., Smalstig, E., Sawyer, B. (1974). Antipsychotic drugs stimulate prolactin release. *Psychopharmacologia*, 40, 123-7.
- Clervoy, P., Corcos, M. (2005). *Petit moments d'histoire de la psychiatrie en France*. EDK.
- Clinckemauillie, M., Scanff, A., Naudet, F., Barbaroux, A. (2022). Sunshine on KOLs: assessment of the nature, extent and evolution of financial ties between the leaders of professional medical associations and the pharmaceutical industry in France from 2014 to 2019: a retrospective study. *BMJ open*, 12, e051042. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051042>
- Cohen, S. (1958). TP-21, a new phenothiazine. *American Journal of Psychiatry*, 115, 358.
- Cole, J., Clyde, D. (1961). Extrapyramidal side effects and clinical response to the phenothiazines. En J. Bordeleau (Ed.), *Système extrapyramidal et neuroleptiques* (pp. 469-478).
- Cole, J., Klerman, G., Goldberg, S. (1964). Phenothiazine treatment in acute schizophrenia; Effectiveness. *Archives of General Psychiatry*, 10, 246-61.
- Collard, J. (1974). The main clinical classifications of neuroleptics. *Acta Psychiatrica Belgica*, 74, 447-61.
- Colonna, L., Petit, M. (1979). L'effect stimulant des neuroleptiques: Mythe ou réalité?. *L'Encéphale*, 5, 239-42.
- Colonna, L., Petit, M., Lépine, J.-P. (1989). *Dictionnaire des neuroleptiques*. Specia-Baillière.
- Compton, W. M., Guze, S. B. (1995). The neo-Kraepelinian revolution in psychiatric diagnosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245, 196-201.
- Congress USA. (1963). *Community Mental Health Act*.
- Cook, L. (1999). Pharmacology, behaviour and chlorpromazine. En D. Healy (Ed.), *The Psychopharmacologist - III*. Arnold.
- Cookson, J. (2019). Histamine in psychiatry: promethazine as a sedative anticholinergic. *British Journal of Psychiatric Advances*, 25, 265-8.

- Cookson, J., Hodgson, R., Wildgust, H. (2012). Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: A review and lessons for treatment of early psychosis. *Journal of Psychopharmacology*, 26, 42-51.
- Coper, H., Selbach, H. (1967). Klassifikation sowie pharmakologische und klinische Grundlagen der Psychopharmakotherapie. *Der Internist*, 8, 313-22.
- Copolov, D. (1997). New name for atypical antipsychotics? *American Journal of Psychiatry*, 154, 439.
- Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, 113, 1237-64.
- Correll, C., Ismail, Z., McIntyre, R., Rafeyan, R., Thase, M. (2022). Patient functioning, life engagement, and treatment goals in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 83, 21-4.
- Cortés, F. (2005). Diccionario médico-biológico (histórico y etimológico) de helenismos. Universidad de Salamanca.
- Costall, B., Naylor, R. J. (1975). Detection of the neuroleptic properties of clozapine, sulpiride and thioridazine. *Psychopharmacologia*, 43, 69-74.
- Costentin, J. (2009a). Bases sémantiques et pharmacologiques d'une nouvelle classification des antipsychotiques. *Psychiatrie Sciences Humaines Neurosciences*, 7, 31-4.
- Costentin, J. (2009b). Le regard du pharmacologue. Des neuroleptiques aux antipsychotiques non neuroleptiques. L'attrait pour leur action prolongée. *L'Encephale*, Suppl 3, S119-22.
- Courvoisier, S., Fournel, J., Ducrot, R., Kolsky, M., Koetschet, P. (1953). Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3-(diméthylamino-3'-propyl)-10-phénothiazine (4,560 R.P.); étude expérimentale d'un nouveau corps utilisé dans l'anesthésie potentialisée et dans l'hibernation artificielle. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 92, 305-61.
- Cova, T. F. G. G., Pais, A. A. C. C., Seixas De Melo, J. S. (2017). Reconstructing the historical synthesis of mauveine from Perkin and Caro: Procedure and details. *Scientific Reports*, 7, 1-9.
- Coward, D. M., Imperato, A., Urwyler, S., White, T. G. (1989). Biochemical and behavioural properties of clozapine. *Psychopharmacology*, 99 Suppl, S6-12.
- Crane, G. (1968). Tardive dyskinesia in patients treated with major neuroleptics: a review of the literature. *Am J Psychiatry*, 124, 40-48.
- Creese, I., Burt, D., Snyder, S. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 192(4238), 481-3.
- Crilly, J. (2007). The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *History of Psychiatry*, 18, 39-60.
- Crocker, A. D., Hemsley, K. M. (2001). An animal model of extrapyramidal side effects induced by antipsychotic drugs: relationship with D2 dopamine receptor occupancy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25, 573-90.
- Crocq, M. (2015). Histoire des traitements antipsychotiques à action prolongée dans la schizophrénie. *L'Encephale*, 41, 84-92.
- Csernansky, J., Lauriello, J. (2004). Atypical antipsychotics. From bench to bedside (J. Csernansky J. Lauriello, Eds.). Marcel Dekker.

- Cumming, P., Abi-Dargham, A., Gründer, G. (2021). Molecular imaging of schizophrenia: Neurochemical findings in a heterogeneous and evolving disorder. *Behavioural Brain Research*, 398, 113004. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113004>
- Cummings, J., Isaacson, S., Mills, R., Williams, H., Chi-Burris, K., Corbett, A., Dhall, R., Ballard, C. (2014). Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: A randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 383, 533-40.
- Cumper, S. K., Ahle, G. M., Liebman, L. S., Kellner, C. H. (2014). Electroconvulsive therapy (ECT) in Parkinson's disease: ECS and dopamine enhancement. *Journal of ECT*, 30, 122-4.
- Curran, C., Byrappa, N., McBride, A. (2004). Stimulant psychosis: Systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 185, 196-204.
- Curzon, G. (1990). How reserpine and chlorpromazine act: the impact of key discoveries on the history of psychopharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*, 11, 61-3.
- Dallaire, S. (2001). Thioridazine (Mellaril) and mesoridazine (Serentil): prolongation of the QTc interval. *Canadian Medical Association Journal*, 164, 91-5.
- Daumezon, G., Cassan, L. (1943). Essai de thérapeutique abortive d'accès maniaco-dépressifs par le 2339RP. *Annales Médico-Psychologiques*, 101, 432-5.
- Davies, A., Adena, M. A., Keks, N. A., Catts, S. V, Lambert, T., Schweitzer, I. (1998). Risperidone versus haloperidol: I. Meta-analysis of efficacy and safety. *Clinical Therapeutics*, 20, 58-71.
- Davis, J. M., Casper, R. (1977). Antipsychotic drugs. *Drugs*, 14, 260-82.
- Davis, K., Kahn, R., Ko, G., Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1474-86.
- de Bie, R. (2015). Atypical antipsychotics and movement disorders. En J. Friedman (Ed.), *Medication-induced movement disorders* (pp. 81-90). Cambridge University Press.
- De Castro, J., Mundeleer, P. (1959). Anesthésie sans barbituriques: la neuroleptanalgesie. *Anesthésie et Analgesie*, 58, 689-93.
- Deeks, J., Higgins, J., Altman, D. (2022). Analysing data and undertaking meta-analyses. En J. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. Pge, V. Welch (Eds.), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Cochrane.
- Delay, F., Masson, M. (2016). Jean Delay. Psychiatre et écrivain. Editions des Cendres.
- Delay, J. (1959). Intervention à propos de la terminologie et de la classification des médicaments psychiatriques. *Ile Congrès International de Psychiatrie*. Zurich, 1-7 Septembre, 1957. En *Psycho-pharmacology frontiers*. Little-Brown.
- Delay, J. (1961). Psychotropic drugs and experimental psychiatry. *Recent Advances in Biological Psychiatry*, 4, 111-32.
- Delay, J., Deniker, P. (1953). Les neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique. *Thérapie*, 8, 347-364.
- Delay, J., Deniker, P. (1955). Hibernothérapies et cures neuroleptiques en psychiatrie. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 139., 145-7.
- Delay, J., Deniker, P. (1956). Colloque international sur la chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique. Doin.

- Delay, J., Deniker, P. (1957). Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. Rapoport au Symposium Internationales sur les médicaments psychotropes, Milan, 9-11 Mai. En *Psychotropic drugs*. Elsevier.
- Delay, J., Deniker, P. (1961a). Apport de la clinique a la connaissance de l'action des neuroleptiques. En J. Bordeleau (Ed.), *Système extrapyramidal et neuroleptiques*.
- Delay, J., Deniker, P. (1961b). *Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie*. Masson.
- Delay, J., Deniker, P., Harl, J. (1952). Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. *Annales médico-psychologiques*, 110, 112-7.
- Delay, J., Deniker, P., Tardieu, Y., Lempérière, T. (1955). Médicaments et cures neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique: premiers essais de la réserpine; comparaison avec les effets de la chlorpromazine. *Presse Médicale*, 63, 663-5.
- Delay, J., Pichot, P., Lempérière, T., Elissalde, B. (1960). L'action de l'halopéridol dans les psychoses. *Acta Neurologica Psychiatrica Belgica*, 60, 21-38.
- Deniker, P. (1957). Hibernothérapies et médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique. *Ile Congrès International de Psychiatrie*. Zurich, 1-7 Septembre, 1957. Masson.
- Deniker, P. (1964). Les agents pharmacodynamiques en psychopathologie et en psychiatrie. *Bulletin de Psychologie*, 17, 956-62.
- Deniker, P. (1969). *La psychopharmacologie*. Presses Universitaires de France.
- Deniker, P. (1970). Introduction of neuroleptic chemotherapy into psychiatry. En F. Ayd B. Blackwell (Eds.), *Discoveries in Biological Psychiatry* (pp. 155-164). Lippincott.
- Deniker, P. (1975). Qui a inventé les neuroleptiques? *Confrontations Psychiatriques*, 8, 7-18.
- Deniker, P. (1980). Principles of french pharmaco-clinical classification. *Progress in Neuro-psychopharmacology*, 4, 455-68.
- Deniker, P. (1983). The suppression of psychotic behaviour -- Discovery of the clinical use of neuroleptics. En *Discoveries in Pharmacology* (First Edit, Vol. 1, pp. 65-80). Elsevier Ltd.
- Deniker, P. (1985). Histoire des neuroleptiques. En *Séminaire de psychiatrie biologique*. Hôpital Ste Anne. Tome 8 (pp. 103-120). Pharmuka.
- Deniker, P. (1989). From chlorpromazine to tardive dyskinesia: a brief history of the neuroleptics. *Psychiatric Journal of the University of Ottawa*, 14, 253-9.
- Deniker, P. (1998). Éloge de Jean Delay (1907-1987). *Bulletin Academie Nationale Médecine*, 172, 557-66.
- Deniker, P., Ginestet, D. (1975). Les effets psychiques des neuroleptiques. *Confrontations Psychiatriques*, 13, 135-53.
- Dickerman, S., Dickerman, J., Meites, J. (1972). Effects of haloperidol on serum and pituitary prolactin and on hypothalamic PIF in rats. *Neuroendocrinology*, 9, 332-40.
- Dilthey, W. (2015). *Introducción a las ciencias del espíritu*. Fondo de cultura económica.
- Divac, N., Prostran, M., Jakovcevski, I., Cerovac, N. (2014). Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2014/656370>
- Divac, N., Stojanović, R., Savić Vujović, K., Medić, B., Damjanović, A., Prostran, M. (2016). The efficacy and safety of antipsychotic medications in the treatment of psychosis in

- patients with Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, 2016, 4938154. <https://doi.org/10.1155/2016/4938154>
- Divry, P., Bobon, J., Collard, J. (1958). Nouvelle thérapeutique symptomatique de l'agitation psychomotrice. *Acta Neurologica Psychiatrica Belgica*, 58, 878-88.
- Divry, P., Bobon, J., Collard, J., Pinchard, A., Nois, E. (1959). Étude et expérimentations cliniques du R 1625 ou halopéridol, nouveau neuroleptique et "neurodysleptique". *Acta Neurologica Psychiatrica Belgica*, 59, 337-66.
- Divry, P., Bobon, J., Lopez Ibor, J., Pichot, P., Ley, R. (1963). Proceedings of the International Symposium on Haloperidol. *Acta Medica Belgica*.
- Dolder, C., Nelson, M., Deyo, Z. (2008). Paliperidone for schizophrenia. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65, 403-13.
- Doroshov, D. (2007). Performing a cure for schizophrenia: Insulin coma therapy on the wards. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 62, 213-43.
- Dose, M. (2003). Neue Neuroleptika - des Kaisers neue Kleider? *Psychiatrische Praxis*, 30, 1-3.
- Dotson, S., Mischoulon, D., Lee, H., Fava, M. (2019). Rising placebo response rates threaten the validity of antipsychotic meta-analyses. *Annals of Clinical Psychiatry*, 31, 249-59.
- Dousset, J. (2003). La part de l'inattendu dans la recherche pharmaceutique. *Revue Histoire Pharmacie*, 51, 191-6.
- Dubonyte, U., Asenjo-Martinez, A., Werge, T., Lage, K., Kirkeby, A. (2022). Current advancements of modelling schizophrenia using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Acta Neuropathologica Communications*, 10, 183-203.
- Eco, U. (2001). *Cómo se hace una tesis*. Gedisa.
- Edwards, R. (1958). Clinical confirmation of Heistad's predictions. *American Journal of Psychiatry*, 115, 363.
- Egerton, A., Grace, A. A., Stone, J., Bossong, M. G., Sand, M., McGuire, P. (2020). Glutamate in schizophrenia: Neurodevelopmental perspectives and drug development. *Schizophrenia Research*, 223, 59-70.
- Eliasberg, W. G., Teltscher, H. O., Trautman, E. C. (1961). Neuropsychiatry and graphodiagnostics in Parkinson research. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 36, 387-406.
- Elizondo, J. (2008). Clozapina: una visión histórica y papel actual en la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Ars Pharmaceutica*. *Ars Pharmaceutica*, 49, 135-44.
- Ellenbroek, B. A., Peeters, B. W., Honig, W. M., Cools, A. R. (1987). The paw test: a behavioural paradigm for differentiating between classical and atypical neuroleptic drugs. *Psychopharmacology*, 93, 343-8.
- Ellenbroek, B., Cools, A. (2000a). Animal models for schizophrenia: an introduction. En *Atypical antipsychotics* (pp. 35-53).
- Ellenbroek, B., Cools, A. (2000b). *Atypical antipsychotics*. Birkhäuser.
- Ereshefsky, L., Watanabe, M. D., Tran-Johnson, T. K. (1989). Clozapine: an atypical antipsychotic agent. *Clinical Pharmacy*, 8, 691-709.
- Escrib Sos, V. J., Lluca Abella, J. A., Granel Villach, L., Bellver Oliver, M. (2021). Metaanálisis: una forma básica de entender e interpretar su evidencia. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 34, 44-51.

- Everitt, B., Landau, S., Leese, M., Stahl, D. (2011). Cluster analysis. Wiley.
- Ey, H., Faure, H. (1956). Les diverses méthodes d'emploi de la chlorpromazine en thérapeutique psychiatrique et leurs indications. *L'Encephale*, 45, 361-71.
- Ey, H., Faure, H., Rappard, P. (1956). Les réactions d'intolérance vis-a-vis de la chlorpromazine. En J. Delay P. Deniker (Eds.), *Colloque international sur la chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique*1 (pp. 490-501). Masson.
- Fabing, H. (1955). Designation of «tranquilizing agents» in neuropharmacology. *JAMA*, 158, 1461.
- Factor, S. (2002). Pharmacology of atypical antipsychotics. *Clinical Neuropharmacology*, 25, 153-7.
- Factor, S., Lang, A., & Weiner, W. (2008). Drug induced movement disorders. Wiley.
- Factor, S., Molho, E., Podskalny, G., Brown, D. (1995). Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Advances in Neurology*, 65, 115-38.
- Fang, J., Bourin, M., Baker, G. B. (1999). Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 359, 147-51.
- Farah, A. (2005). Atypicality of atypical antipsychotics. Primary care companion to the *Journal of Clinical Psychiatry*, 7, 268-74.
- Farde, L., Wiesel, FA, Halldin, C., Sedvall, G. (1988). Central D2-Dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Archives of General Psychiatry*, 45, 71-76.
- Faurbye, A., Rasch, P., Petersen, J., Bender, P., Brandborg, G., Pakkenberg, H. (1964). Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 40, 10-27.
- Fenton, W., Blyler, C., Wyatt, R., McGlashan, T. (1997). Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients. *British Journal of Psychiatry* 1997, 171, 265-8.
- Fernández Moreno, L. (1995). La noción de inconmensurabilidad en Kuhn. *Llull: Revista de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas*, 18, 441-56.
- Fink, M. (1980). An objective classification of psychoactive drugs. *Progress in Neuro-psychopharmacology*, 4, 495-502.
- Fitton, A., Heel, R. C. (1990). Clozapine. *Drugs*, 40, 722-47.
- Fleischhacker, W. W. (2002). Second generation antipsychotics. *Psychopharmacology*, 162, 90-1.
- Floss, H., Cassady, J., Robbers, J. (1973). Influence of ergot alkaloids on pituitary prolactin and prolactin-dependent processes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62, 699-715.
- Flügel, F. (1956). Thérapeutique par médication neuroleptique obtenue en réalisant systématiquement des états parkinsoniformes. *Colloque international sur la chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique*.
- Flügel, F., Bente, D. (1956). Das akinetisch-abulische Syndrom. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 51, 2071-4.

- Foley, P. (2018). The psychiatry of encephalitis lethargica. En *Encephalitis lethargica* (pp. 407-572). Springer New York.
- Frankenburg, F. R. (1994). History of the development of antipsychotic medication. *Psychiatric Clinics of North America*, 17, 531-40.
- Frankenburg, F. R., Baldessarini, R. J. (2008). Neurosyphilis, malaria, and the discovery of antipsychotic agents. *Harvard Review of Psychiatry*, 16(5), 299-307.
- Frantz, A., Kleinberg, D. (1970). Prolactin: Evidence that it is separate from growth hormone in human blood. *Science*, 170, 745-7.
- Freeman, H. L. (1997). Amisulpride compared with standard neuroleptics in acute exacerbations of schizophrenia: three efficacy studies. *International Clinical Psychopharmacology*, 12 Suppl 2, S11-7.
- Freyhan, F. (1961). On classifying psychotropic pharmaca. *Comprehensive Psychiatry*, 2, 241-7.
- Freyhan, F. A. (1980). Twenty years haloperidol: Clinical effectiveness and theoretical implications. *Comprehensive Psychiatry*, 21, 251-7.
- Freyhan, FA. (1957). Psychomotility and parkinsonism in treatment with neuroleptic drugs. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 78, 465-72.
- Friedman, J. (2015). *Medication-induced movement disorders*. Cambridge University Press.
- Friedman, J. H. (2011). Atypical antipsychotic drugs in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Pharmacy Practice*, 24, 534-40.
- Friesen, H., Hwang, P. (1973). Human prolactin. *Annual Review of Medicine*, 24, 251-70.
- Gaillard, R. (2015). L'héritage de Jean Delay en psychiatrie. *L'Encephale*, 41, 105-7.
- Gandal, M. J., Leppa, V., Won, H., Parikshak, N. N., Geschwind, D. H. (2016). The road to precision psychiatry: Translating genetics into disease mechanisms. *Nature Neuroscience*, 19, 1397-407.
- García Ribera, C. (1996). *Nuevos antipsicóticos atípicos*. Masson.
- García-Sánchez, F., Martínez-Gras, I., Rodríguez-Jiménez, R., Rubio, G. (2011). Inhibición prepulso del reflejo de la respuesta de sobresalto en los trastornos neuropsiquiátricos. *Revista de Neurología*, 43, 422-32.
- Gardell, L. R., Vanover, K. E., Pounds, L., Johnson, R. W., Barido, R., Anderson, G. T., Veinbergs, I., Dyssegaard, A., Brunmark, P., Tabatabaei, A., Davis, R. E., Brann, M. R., Hacksell, U., Bonhaus, D. W. (2007). ACP-103, a 5-hydroxytryptamine 2A receptor inverse agonist, improves the antipsychotic efficacy and side-effect profile of haloperidol and risperidone in experimental models. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 322, 862-70.
- Gargiulo, T. (2016). La doctrina de la inconmensurabilidad en Paul Feyerabend: Una objeción contra una particular concepción de racionalidad científica. *Arete*, 28, 61-87.
- Gazdag, G., Bitter, I., Ungvári, G., Gerevich, J. (2005). Atropine Coma. *Journal of ECT*, 21(4), 203-6.
- Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P., Bebbington, P. (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Systematic overview and meta-regression analysis. *British Medical Journal* 321, 1371-6.

- Gelenberg, A., Doller, J.C. (1979). Clozapine versus chlorpromazine for the treatment of schizophrenia: preliminary results from a double-blind study. *Journal Clinical Psychiatry*, 40, 238-40.
- Gelman, S. (1999). *Medicating schizophrenia. A history*. Rutgers University Press.
- Gerard, R. (1957). Drugs for the soul; the rise of psychopharmacology. *Science*, 125, 201-203.
- Gerlach, J. (1991). New antipsychotics: Classification, efficacy, and adverse effects. *Schizophrenia Bulletin*, 17, 289-309.
- Gerlach, J. (2000). Atypical antipsychotics: An inspiring but confusing concept. *Psychopharmacology*, 148, 1-2.
- Gerlach, J., Casey, D. (1988). Tardive dyskinesia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77, 369-78.
- Gerlach, J., Jorgensen, E. O., Peacock, I. (1989). Long-term experience with clozapine in Denmark: research and clinical practice. *Psychopharmacology*, 99, S92-S96.
- Gerlach, J., Peacock, L. (1994). Motor and mental side effects of clozapine. *Journal Clinical Psychiatry*, 55 Suppl B, 107-9.
- Gerlach, J., Peacock, L. (1995). New antipsychotics: the present status. *International Clinical Psychopharmacology*, 10(Supplement 3), 39-48.
- Geyer, M. A., Ellenbroek, B. (2003). Animal behavior models of the mechanisms underlying antipsychotic atypicality. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27, 1071-9.
- Ginestet, D. (2004). Histoire des neuroleptiques. En *Séminaire de psychiatrie biologique*. Hôpital Sainte-Anne. Des neuroleptiques aux antipsychotiques (Vol. 33, pp. 5-20).
- Ginestet, D. (2002). L'essor de la psychopharmacologie et son impact sur la psychiatrie. *Annales Médico-psychologiques*. 160, 767-71.
- Giordano, G. M., Caporusso, E., Pezzella, P., Galderisi, S. (2022). Updated perspectives on the clinical significance of negative symptoms in patients with schizophrenia. En *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 22, pp. 541-55). Taylor and Francis Ltd.
- Glass, G. (1976). Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, 5, 3-8.
- Glass, G. (2015). Meta-analysis at middle age: a personal history. *Research Synthesis Methods*, 6, 221-31.
- Glazer, W. M. (2000). Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypicality. *Journal Clinical Psychiatry*, 61 Suppl 3, 16-21.
- Glocker, C., Grohmann, R., Engel, R., Seifert, J., Bleich, S., Stübner, S., Toto, S., Schüle, C. (2021). Galactorrhea during antipsychotic treatment: results from AMSP, a drug surveillance program, between 1993 and 2015. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271, 1425-35.
- Gobira, P. H., Ropke, J., Aguiar, D. C., Crippa, J. A. S., Moreira, F. A. (2013). Animal models for predicting the efficacy and side effects of antipsychotic drugs. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(suppl.2), 132-9.
- Goetz, C. G. (1986). Charcot on Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 1, 27-32.

- Goldman, D. (1961). Parkinsonism and related phenomena from administration of drugs: their production and control under clinical conditions and possible relation to therapeutic effect. En J. Bordeleau (Ed.), *Système extrapyramidal et neuroleptiques*.
- Goldstein, J. (2000). The new generation of antipsychotics drugs: How atypical are they? *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 3, 339-49.
- Goldstein, J. M. (1995). Pre-clinical pharmacology of new atypical antipsychotics in late-stage development. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 4, 291-8.
- Gomes, F. V., Grace, A. A. (2021). Beyond dopamine receptor antagonism: New targets for schizophrenia treatment and prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/ijms22094467>
- González Monclús, E. (1992). Tratamientos farmacológicos y biológicos en los inicios de la clínica psiquiátrica universitaria del Profesor Sarró. En P. Antón (Ed.), *Medio Siglo de Psiquiatría en España* (pp. 81-83).
- Gøtzsche, P. C. (2013). *Deadly medicines and organised crime: How big pharma has corrupted healthcare*. Radcliffe.
- Gould, S. (1987). *Time's arrow, time's cycle*. (H. U. Press, Ed.).
- Granger, B., Albu, S. (2005). The haloperidol story. *Annals of Clinical Psychiatry*, 17, 137-40.
- Gravem, A., Engstrand, E., Guleng, R. J. (1978). Cis(Z)-clopenthixol and clopenthixol (Sordinol) in chronic psychotic patients. A double-blind clinical investigation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 58, 384-8.
- Gronfein, W. (2012). Drugs and the origins of deinstitutionalization. *Social Problems*, 32, 437-54.
- Gross, H., Langner, E. (1966). Das Wirkungsprofil eines chemisch neuartigen Breitbandneuroleptikums der Dibenzodiazepingruppe. *Wiener medizinische Wochenschrift*, 116, 814-6.
- Gründer, G., Benkert, O. (2002). Prolactin secretion is not a core dimension of "atypicality". *Psychopharmacology*, 162, 93.
- Gründer, G., Carlsson, A., Wong, D. F. (2003). Mechanism of new antipsychotic medications. *Archives of General Psychiatry*, 1, 974-7.
- Gründer, G., Hippus, H., Carlsson, A. (2009). The «atypicality» of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 8, 197-202.
- Gründer, G., Landvogt, C., Vernaleken, I., Buchholz, H.-G., Ondracek, J., Siessmeier, T., Härtter, S., Schreckenberger, M., Stoeter, P., Hiemke, C., Rösch, F., Wong, D. F., Bartenstein, P. (2006). The striatal and extrastriatal D2/D3 receptor-binding profile of clozapine in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1027-1035.
- Gründer, G., Vernaleken, I., Benkert, O. (2001). Welche Eigenschaften machen ein Neuroleptikum «atypisch»? *Der Nervenarzt*, 72, 833-43.
- Guo, L.-K., Su, Y., Zhang, Y.-Y.-N., Yu, H., Lu, Z., Li, W.-Q., Yang, Y.-F., Xiao, X., Yan, H., Lu, T.-L., Li, J., Liao, Y.-D., Kang, Z.-W., Wang, L.-F., Li, Y., Li, M., Liu, B., Huang, H.-L., Lv, L.-X., ... Yue, W.-H. (2023). Prediction of treatment response to antipsychotic drugs for precision medicine approach to schizophrenia: randomized trials and multiomics analysis. *Military Medical Research*, 10, 24. <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00459-7>

- Gurrera, R. J., Gearin, P. F., Love, J., Li, K. J., Xu, A., Donaghey, F. H., Gerace, M. R. (2022). Recognition and management of clozapine adverse effects: A systematic review and qualitative synthesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 145, 423-41.
- Guttmacher, M. (1964). Phenothiazine treatment in acute schizophrenia; effectiveness. The National Institute of Mental Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group. *Archives of General Psychiatry*, 10, 246-61.
- Haase, H. (1958). La valeur thérapeutique des symptômes extra-pyramidaux dans le traitement à la chlorpromazine et réserpine. *L'Encephale*, 47, 519-32.
- Haase, H. (1961). Extrapyramidal modification of fine movements: a «conditio sine qua non» of the fundamental therapeutic action of neuroleptic drugs. *Revue Canadienne de Biologie*, 20, 425-49.
- Haase, H., Floru, L., Ulrich, F. (1974). Klinisch-neuroleptische Untersuchung des N-[(1-Äthylpyrrolidin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-5-sulfamoyl-Benzamid-Neuroleptikums Sulpirid (Dogmatil®) an akut erkrankten Schizophrenen. *International Pharmacopsychiatry*, 9, 77-94.
- Haase, H., Janssen, P. (1965). Action of neuroleptic drugs. Yearbook medical publisher.
- Haddad, P., Nutt, D. J., Green, A. R. (2020). A brief history of psychopharmacology. En *Seminars in Clinical Psychopharmacology* (pp. 1-34). Cambridge University Press.
- Haddad, P., Wieck, A. (2004). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: Mechanisms, clinical features and management. *Drugs*, 64, 2291-314.
- Hadryś, T., Rymaszewska, J. (2020). Amisulpride - is it as all other medicines or is it different? An update. *Psychiatria Polska*, 54, 977-89.
- Hakan, T. (2022). Philosophy of science and black swan. *Child's Nervous System*, 38, 1655-7.
- Halpern, B. (1949). Recent advances in the domain of the antihistamine substances; the phenothiazine derivatives. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 25, 323-30.
- Hamon, J., Paraire, J., Velluz, J. (1952). Remarques sur l'action du 4560 RP sur l'agitation maniaque. *Annales Médico Psychologiques*, 110, 331-5.
- Hayashi, T., Tadokoro, S. (1984). Parallelism between avoidance-suppressing and prolactin-increasing effects of antipsychotic drugs in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, 35, 451-6.
- Hays, S., Poland, R., Rubin, R. (1980). Prolactin releasing potencies of antipsychotic and related nonantipsychotic compounds in female rats: relation to clinical potencies. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutics*, 214, 362-7.
- Healy, D. (1987). The structure of psychopharmacological revolutions. *Psychiatric Developments*, 5, 349-76.
- Healy, D. (1990a). Schizophrenia: Basic, release, reactive and defect processes. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 5, 105-21.
- Healy, D. (1990b). The psychopharmacological era: Notes toward a history. *Journal of Psychopharmacology*, 4, 152-67.
- Healy, D. (1996). Hans Hippus. En *The psychopharmacologist* (pp. 187-214). Chapman & Hall.

- Healy, D. (1998a). Paul Janssen. From haloperidol to risperidone. En *The psychopharmacologists II* (pp. 39-70). Lippincott-Raven.
- Healy D. (1998b). Thérèse Lempérière. In the beginning in Paris. En *The psychopharmacologists II* (pp. 1-16). Chapman & Hall.
- Healy, D. (2000a). Pierre Simon. Twenty-first century drug development. En *The psychopharmacologist III* (pp. 521-541). Arnold Publisher.
- Healy, D. (2000b). The birth of psychopharmacotherapy: Explorations in a new world – 1952-1968 Comité Lyonnais de Recherches Therapeutique en Psychiatrie. En *The psychopharmacologists III* (pp. 1-54). Arnold.
- Healy, D. (2004). *The creation of psychopharmacology*. Harvard University Press.
- Hempel, C. (1994). Fundamentals of taxonomy. En *Philosophical perspectives on psychiatric diagnostic classification*. John Hopkins University.
- Hempel, C. (2005). *La explicación científica*. Paidós.
- Heres, S., Davis, J., Maino, K., Jetzinger, E., Kissling, W., Leucht, S. (2006). Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *American journal of Psychiatry*, 163, 185-94.
- Hernández Encinas, L. (2001). *Técnicas de taxonomía numérica*. La Muralla.
- Hernandez, A. V., Marti, K. M., Roman, Y. M. (2020). Meta-analysis. *Chest*, 158, S97-S102.
- Hershey, L. A., Coleman-Jackson, R. (2019). Pharmacological management of dementia with lewy bodies. *Drugs & Aging*, 36, 309-19.
- Higgins, J., Li, T., Deeks, J. (2022). Choosing effect measures and computing estimates of effect. En J. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. Page, & V. Welch (Eds.), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Cochrane.
- Hippius, H. (1989). The history of clozapine. *Psychopharmacology*, 99, S3-S5.
- Hippius, H. (1999). A historical perspective of clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 Suppl 12, 22-3.
- Holland, D., Watanabe, M. D., Sharma, R. (1991). Atypical antipsychotics. *Psychiatric Medicine*, 9, 5-24.
- Hollister, L. E., MacDonald, B. F. (1959). Thioridazine (mellaril) in psychiatric patients. *California Medicine*, 91, 274-7.
- Homero. (1982). *Odisea*. Gredos.
- Horacek, J. (2000). Novel antipsychotics and extrapyramidal side effects. Theory and reality. *Pharmacopsychiatry*, 33(suppl. 1), 34-42.
- Hornykiewicz, O. (2002). Dopamine miracle: From brain homogenate to dopamine replacement. *Movement Disorders*, 17, 501-8.
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Epub 2019 Jul 11.

- Hunter, R. (2014). Developing tomorrow's antipsychotics: the need for a more personalised approach. *Advances in Psychiatric Treatment*, 20, 3–12.
- Huot, J., Kristof, A. (1959). Levomepromazine (nozinan)-a new neuroleptic agent for treatment of senile patients. *Canadian Medical Association Journal*, 81, 546-8.
- Huxley, A. (1932). *Brave new world*. Chatto Windus.
- Hyttel, J., Christensen, A. V., Arnt, J. (1983). Neuroleptic classification: implications for tardive dyskinesia. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 21, 49-64.
- Idänpään-Heikkilä, J., Alhava, E., Olkinuora, M., Palva, I. (1975). Clozapine and agranulocytosis. *Lancet*, 306, 611.
- Idänpään-Heikkilä, J., Alhava, E., Olkinuora, M., Palva, I. (1977). Agranulocytosis during treatment with clozapine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 11, 193-8.
- Iketani, R., Furushima, D., Imai, S., Yamada, H. (2020). Efficacy and safety of atypical antipsychotics for psychosis in Parkinson's disease: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Parkinsonism Related Disorders*, 78, 82-90.
- Iketani, R., Kawasaki, Y., Yamada, H. (2017). Comparative utility of atypical antipsychotics for the treatment of psychosis in parkinson's disease: a systematic review and bayesian network meta-analysis. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 40, 1976-82.
- Inder, W. J., Castle, D. (2011). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45, 830-7.
- Jackson, D. M., Ryan, C., Evenden, J., Mohell, N. (1994). Preclinical findings with new antipsychotic agents: what makes them atypical? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89, S41-S48.
- Jacobsen, E. (1986). The early history of psychotherapeutic drugs. *Psychopharmacology*, 89, 138-44.
- Janet, P., Raymond, F. (1903). *Les obsessions et la psychasthénie*. Félix Alcan.
- Janssen, P. A., Awouters, F. H. (1994). Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptics from animal data? Part V: From haloperidol and pipamperone to risperidone. *Arzneimittel-Forschung*, 44, 269-77.
- Janssen, P. A. J. (1965). The evolution of the butyrophenones, haloperidol and trifluoperidol, from meperidine-like 4-phenylpiperidines. *International Review of Neurobiology*, 8, 221-63.
- Janssen, P. A. J., Tollenaere, J. P. (1983). The suppression of psychotic behaviour -- The discovery of the butyrophenone-type neuroleptics. *En Discoveries in Pharmacology (First Edit, Vol. 1, pp. 87-99)*. Elsevier Ltd.
- Janssen, P. A., Niemegeers, C. J., Awouters, F., Schellekens, K. H., Megens, A. A., Meert, T. F. (1988). Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-S2 and dopamine-D2 antagonistic properties. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 244, 685-93.
- Janssen, P., Niemegeers, C., Schellekens, K., Lenaerts, F. (1967). Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquillizers) from animal data? IV. An improved experimental design for measuring the inhibitory effects of neuroleptic drugs on amphetamine-or apomorphine-induced «chewing» and «agitation» in rats. *Arzneimittel-Forschung*, 17, 841-54.

- Janssen, P., Niemegeers CJ, Schellekens, K. (1965). Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquilizers) from animal data? I. «Neuroleptic activity spectra» for rats. *Arzneimittel-Forschung*, 15, 104-17.
- Janssen PAJ. (1970). Chemical and pharmacological classification of neuroleptics. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 5, 33-44.
- Jauhar, S., Arnone, D., Baldwin, D. S., Bloomfield, M., Browning, M., Cleare, A. J., Corlett, P., Deakin, J. F. W., Erritzoe, D., Fu, C., Fusar-Poli, P., Goodwin, G. M., Hayes, J., Howard, R., Howes, O. D., Juruena, M. F., Lam, R. W., Lawrie, S. M., McAllister-Williams, H., ... Cowen, P. J. (2023). A leaky umbrella has little value: evidence clearly indicates the serotonin system is implicated in depression. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02095-y>
- Javed, A., Arthur, H., Curtis, L., Hansen, L., Pappa, S. (2019). Practical guidance on the use of lurasidone for the treatment of adults with schizophrenia. *Neurology and Therapy*, 8, 215-30.
- Jethwa, K. D., Onalaja, O. A. (2015). Antipsychotics for the management of psychosis in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *British Journal Psychiatry open*, 1, 27-33.
- Jindal, R. D., & Keshavan, M. S. (2008). Classifying antipsychotic agents: need for new terminology. *CNS Drugs*, 22, 1047-59.
- Johnson, A., Brown, K. (2022). Principios de toxicología clínica. En L. Brunton B. Knollman (Eds.), Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica (14e ed.). McGraw Hill.
- Jones, C., Watson, D., Fone, K. (2011). Animal models of schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*, 164, 1162-94.
- Jones, P. B., Barnes, T. R. E., Davies, L., Dunn, G., Lloyd, H., Hayhurst, K. P., Murray, R. M., Markwick, A., Lewis, S. W. (2006). 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). *Archives of General Psychiatry*, 63, 1079-87.
- Joyce, P. R. (1980). The medical model-why psychiatry is a branch of medicine. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 14, 269-78.
- Jukić, V., Savić, A., Herceg, M. (2013). Importance of the newer generations of antipsychotics in reducing schizophrenia hospitalization rates. *Psychiatria Danubina*, 25, 329-33.
- Just, M. J. (2015). The influence of atypical antipsychotic drugs on sexual function. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 1655-61.
- Justin-Besançon, L., Laville, C. (1964). Action antiémétique du métoclopramide vis-à-vis de l'apomorphine et de l'hydergine. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de ses Filiales*, 158, 723-7.
- Kakigi, T., Maeda, K., Tanimoto, K., Kaneda, H., Shintani, T. (1992). Effect of substituted benzamides on prolactin secretion in the rat. *Biological Psychiatry*, 31, 827-31.
- Kallman, M. (2015). Neuroleptic activity. En F. Hock (Ed.), *Drug discovery and evaluation: pharmacological assay*, Fourth Edition (pp. 1318-1426). Springer.
- Kane, J., Cooper, T., Sachar, E., Halpern, F., Bailine, S. (1981). Clozapine: Plasma levels and prolactin response. *Psychopharmacology*, 73, 184-7.

- Kane, J. M. (2001). Extrapyramidal side effects are unacceptable. *European Neuropsychopharmacology*, 11(suppl. 4), 397-403.
- Kane, J. M., & Freeman, H. L. (1994). Towards more effective antipsychotic treatment. *British Journal of Psychiatry* suppl, 25, 22-31.
- Kane, J. M., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45, 789-96.
- Kannarkat, G. T., Caroff, S. N., Morley, J. F. (2022). Risk of drug-induced movement disorders with newer antipsychotic agents. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 12, 1-18.
- Kapur, S., Remington, G. (2001). Atypical antipsychotics: New directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annual Review of Medicine*, 52, 503-17.
- Kapur, S., Seeman, P. (2000). Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 25, 161-6.
- Kapur, S., Seeman, P. (2001). Does fast dissociation from the dopamine D(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *American journal of Psychiatry*, 158, 360-9.
- Kapur, S., Wadenberg, M. L., Remington, G. (2000). Are animal studies of antipsychotics appropriately dosed? Lessons from the bedside to the bench. *Canadian Journal of Psychiatry*, 45, 241-6.
- Karamatskos, E., Lambert, M., Mulert, C., Naber, D. (2012). Drug safety and efficacy evaluation of sertindole for schizophrenia. *Expert Opinion on Drug Safety*, 11, 1047-62.
- Karayazi Atıcı, Ö., Govindrajana, N., Lopetegui-González, I., Shemanko, C. S. (2021). Prolactin: A hormone with diverse functions from mammary gland development to cancer metastasis. *En Seminars in Cell and Developmental Biology* (Vol. 114, pp. 159-170). Elsevier Ltd.
- Katz, E. (2022). His master's voice. *International Journal of Communication*, 16, 608-15.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-76.
- Kelder, J. (1982). Prediction of the Bobon clinical profile of neuroleptics from animal pharmacological data. *Psychopharmacology*, 77, 140-5.
- Keltner, N. L., Johnson, V. (2002). Aripiprazole: A third generation of antipsychotics begins? *Perspectives in Psychiatric Care*, 38, 157-9.
- Kempster, P., Ma, A. (2022). Parkinson's disease, dopaminergic drugs and the plant world. *Frontiers in pharmacology*, 13, 970714. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.970714>
- Kendall, T. (2011). The rise and fall of the atypical antipsychotics. *British Journal of Psychiatry*, 199, 266-8.
- Kendler, K. S. (2020). Phillipe Pinel and the foundations of modern psychiatric nosology. *Psychological Medicine*, 50, 1-6.
- Kendler, K. S. (2021). Kraepelin's final views on Dementia Praecox. *Schizophrenia Bulletin*, 47, 635-643.

- Kerwin, R. W. (1994). The new atypical antipsychotics. *British Journal of Psychiatry*, 164, 141-8.
- King, C., Voruganti, L. N. P. (2002). What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27, 168-75.
- Kinon, B. J., Lieberman, J. A. (1996). Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology*, 124, 2-34.
- Kirkby, K. C. (2005). Social context and health consequences of the antipsychotics introduction. *Annals of Clinical Psychiatry*, 17(3), 141-6.
- Kishimoto, T., Hagi, K., Nitta, M., Kane, J. M., Correll, C. (2019). Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry*, 18, 208-24.
- Klages, U., Hippius, H., Müller-Spahn, F. (1993). Atypische Neuroleptika, Pharmakologie und klinische Bedeutung. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 61, 390-8.
- Kline, N. (1959). Psychopharmaceuticals: effects and side effects. *Bulletin of the World Health Organization*, 21, 397-410.
- Kline, N. (1980). Classification of drugs and patients to achieve maximum therapeutic response. *Progress in Neuro-psychopharmacology*, 4, 491-4.
- Koch, K., Mansi, K., Haynes, E., Adams, C. E., Sampson, S., Furtado, V. A. (2014). Trifluoperazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Koch, M. (2013). Clinical relevance of animal models of schizophrenia. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 62, 113-20.
- Kohen, D., Wildgust, H. (2008). The evolution of hyperprolactinaemia as an entity in psychiatric patients. *Journal of Psychopharmacology*, 22(2 suppl.), 6-11.
- Köhler, C., Hall, H., Ögren, S.-O., Gawell, L. (1985). Specific in vitro and in vivo binding of 3H-raclopride a potent substituted benzamide drug with high affinity for dopamine D-2 receptors in the rat brain. *Biochemical Pharmacology*, 34, 2251-9.
- Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Schwarz, S., Schmid, F., Hunger, H., Kissling, W., Leucht, S. (2011). Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD006626.
- Kopala, L. (1996). Spontaneous and drug-induced movement disorders in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Neurologica*, 94, 12-7.
- Korda, A. I., Andreou, C., Borgwardt, S. (2021). Pattern classification as decision support tool in antipsychotic treatment algorithms. *Experimental neurology*, 339, 113635. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113635>
- Kraepelin, E., Kahlbaum, K., Hecker, E. (1996). La locura maníaco-depresiva, la catatonía, la hebefrenia. *Polemos*.
- Kristjansen, P. (1974). Scandinavian standpoint on the Liege classification of neuroleptics. *Acta Psychiatrica Belgica*, 74, 462-469.
- Krøigaard, S., Clemmensen, L., Tarp, S., Pagsberg, A. (2022). A Meta-Analysis of antipsychotic-induced hypo- and hyperprolactinemia in children and adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 32, 374-89.

- Kruse, A. O., Bustillo, J. R. (2022). Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. En *Translational Psychiatry*, 12(1) Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02253-w>
- Kuhn, T. (2001). La estructura de las revoluciones científicas. (F. de C. Económica, Ed.).
- Kumari, V., Sharma, T. (2002). Effects of typical and atypical antipsychotics on prepulse inhibition in schizophrenia: a critical evaluation of current evidence and directions for future research. *Psychopharmacology*, 162(2), 97-101.
- Kurtz, M. (2022). Kraepelin, schizophrenia and the first biological era in psychiatry. *Schizophrenia Research*, 244, 69-70.
- Kusljic, S., van den Buuse, M., Gogos, A. (2022). Reassessment of amphetamine- and phencyclidine-induced locomotor hyperactivity as a model of psychosis-like behavior in rats. *Journal of Integrative Neuroscience*, 21(1). <https://doi.org/10.31083/j.jin2101017>
- Kyle, K., Bronstein, J. M. (2020). Treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: A review. *Parkinsonism Related Disorders*, 75, 55-62.
- Labad, J., Montalvo, I., González-Rodríguez, A., García-Rizo, C., Crespo-Facorro, B., Monreal, J. A., Palao, D. (2020). Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 222, 88-96.
- Labhardt, F. (1954). Die Largactiltherapie bei Schizophrenien und anderen psychotischen Zuständen. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie.*, 73, 309-8.
- Laborit, H. (1949). Sur l'utilisation de certains agents pharmacodynamiques à action neurovégétative en périodes pré- et post-opératoires. *Acta Chirurgica Belgica*, 7, 485-92.
- Laborit, H. (1950). Le phénomène de potentialisation des anesthésiques généraux. *La Presse Médicale*, 58, 416.
- Laborit, H. (1952). Réaction organique à l'agression et choc. Masson.
- Laborit, H., Huguenard, P., Alluaume, R. (1952). Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP). *La Presse Médicale*, 60, 206-8.
- Lago, S. G., Bahn, S. (2022). The druggable schizophrenia genome: from repurposing opportunities to unexplored drug targets. *npj Genomic Medicine*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41525-022-00290-4>.
- Lako, I. M., van den Heuvel, E. R., Knegtering, H., Bruggeman, R., Taxis, K. (2013). Estimating dopamine D₂ receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33, 675-81.
- Lal, S., Vasavan Nair, N., Iskandar, H., Thavundayil, J., Etienne, P., Wood, P., Guyda, H. (1982). Drug-induced growth hormone and prolactin responses in schizophrenia research. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 6, 631-7.
- Lambert, P., Broussolle, P. (1961). Activité thérapeutique et incidence neurologique de divers neuroleptiques: comparaisons et réflexions. En J. Bordeleau (Ed.), *Système extrapyramidal et neuroleptiques*.
- Lambert, P., Revol, C. (1960). Classification psychopharmacologique et clinique des neuroleptiques. *Presse Médicale*, 60, 1509-11.
- Lapierre, J., Amin, M., Hattangadi, S. (1969). Prochlorperazine--a review of the literature since 1956. *Canadian Psychiatric Association Journal*, 14, 267-74.

- Lassner, J. (2003). Reminiscences. En Regard sur l'anesthésie d hier (pp. 31-106). Glyphe Biotem éditions.
- Laszlovszky, I., Barabácssy, Á., Németh, G. (2021). Cariprazine, a broad-spectrum antipsychotic for the treatment of schizophrenia: Pharmacology, efficacy, and safety. *Advances in Therapy*, 38, 3652-73.
- Lau, C. I., Wang, H. C., Hsu, J. L., Liu, M. E. (2013). Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Reviews in the Neurosciences*, 24, 389-400.
- Layton, J. B., Forns, J., McQuay, L. J., Danysh, H. E., Dempsey, C., Anthony, M. S., Turner, M. E. (2023). Mortality in patients with parkinson's disease-related psychosis treated with pimavanserin compared with other atypical antipsychotics: a cohort study. *Drug Safety*, 46, 195-208.
- Lazar, N. L., Neufeld, R. W. J., Cain, D. P. (2011). Contribution of non primate animal models in understanding the etiology of schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 36, E5-E29.
- Lehman, H., Ban, T. (1997). The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 152-62.
- Lehmann, H. (1955). Therapeutic results with chlorpromazine (largactil) in psychiatric conditions. *Canadian Medical Association Journal*, 72, 91-9.
- Lehmann, H. (1993). Before they called it psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 8, 291-303.
- Leibniz, G. (2021). Gottfried Leibniz: Obras completas (P. Azcárate, Ed.). Wisehouse Classics, biblioteca ibérica.
- Letailleur, M., Morin, J., Monnerie, R. (1956). Syndromes transitoires pseudo-parkinsoniens provoqués par la chlorpromazine. En J. Delay P. Deniker (Eds.), *Colloque international sur la chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique* (pp. 806-809).
- Leucht, S., Chaimani, A., Cipriani, A. S., Davis, J. M., Furukawa, T. A., Salanti, G. (2016). Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266, 477-80.
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 382, 951-62.
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373, 31-41.
- Leucht, S., Kissling, W., Davis, J. M. (2009). Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychological Medicine*, 39, 1591-602.
- Leucht, S., Leucht, C., Huhn, M., Chaimani, A., Mavridis, D., Helfer, B., Samara, M., Rabaioli, M., Bächer, S., Cipriani, A., Geddes, J. R., Salanti, G., Davis, J. M. (2017). Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: Systematic review, bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *American journal of psychiatry*, 174, 927-42.

- Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Engel, R. R., Kissling, W. (2002). Amisulpride, an unusual «atypical» antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of psychiatry*, 159, 180-90.
- Lewi, P. (1975). Spectral maps of the Liege-physiognomies of the neuroleptics. *Pharmakopsychiatrie, Neuro-Psychopharmakologie*, 8, 375-9.
- Lewi, P. (1976). Clinical and pharmacological spectral maps of the neuroleptics. *International Pharmacopsychiatry*, 11, 181-9.
- Leysen, J. E., Gommeren, W., Eens, A., de Chaffoy de Courcelles, D., Stoof, J. C., Janssen, P. A. (1988). Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 247, 661-70.
- L'Hermitte, M., Denayer, P., Golstein, J., Virasoro, E., Vanhaelst, L., Copinschi, G., Robyn, C. (1978). Acute endocrine profile of sulpiride in the human. *Clinical Endocrinology*, 9, 195-204.
- L'Hermitte, J. (1923). Les formes prolongées de l'encéphalite épidémique. Forme akinétique, forme akinéto-hypertonique, formes psychiatriques prolongées. *Journal Médical Français*, 12, 143-53.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 339, b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
- Lickey, M., Gordon, B. (1983). *Drugs for mental illness: a revolution in psychiatry*. W.H. Freeman.
- Lieberman, J. (2016). *Historia de la psiquiatría*. Ediciones B.
- Lieberman, J. A. (1993). Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. A review of compounds in use and development. *British Journal of Psychiatry. Supplement*, 22(7), 7-18.
- Lieberman, J. A., Golden, R., Stroup, S., McEvoy, J. (2000). Drugs of psychopharmacological revolution in clinical psychiatry. *Psychiatric Services*, 51, 1254-8.
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S. E., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., Hsiao, J. K., Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 353, 1209-23.
- Lin, L. A., Rosenheck, R., Sugar, C., Zbrozek, A. (2015). Comparing antipsychotic treatments for schizophrenia: A health state approach. *Psychiatric Quarterly*, 86, 107-21.
- Lindström, E., Farde, L., Eberhard, J., Haverkamp, W. (2005). QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: focus on sertindole. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8, 615.
- Lisoway, A. J., Chen, C. C., Zai, C. C., Tiwari, A. K., Kennedy, J. L. (2021). Toward personalized medicine in schizophrenia: Genetics and epigenetics of antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research*, 232, 112-24.
- Lohr, J. B. (2004). Dr. Lohr Replies to Name for new class of antipsychotic medications. *American Journal of Psychiatry*, 161, 931.
- Lohr, J. B., Braff, D. L. (2003). The value of referring to recently introduced antipsychotics as «second generation». *American Journal of Psychiatry*, 160, 1371-2.

- López-Muñoz, F., Álamo, C. (2009). The consolidation of neuroleptic therapy: Janssen, the discovery of haloperidol and its introduction into clinical practice. *Brain Research Bulletin*, 79, 130-41.
- López-Muñoz, F., Álamo, C. (2015). El poder de la serendipia en los albores de la psicofarmacología. *Revista Historia de la Psicología*, 36, 7-24.
- López-Muñoz, F., Álamo, C., Cuenca, E. (2002). Aspectos históricos del descubrimiento y de la introducción de la clorpromazina: medio siglo de psicofarmacología. *Frenia*, 2, 77-107.
- López-Muñoz, F., Álamo, C., García-Ramos, S. (2016). A case study. Chlorpromazine. En *Drug repositioning*. CRC Press.
- López-Muñoz, F., Álamo, C., Molina, D. (2009). La terapéutica farmacológica de los trastornos mentales en la obra de Gonzalo R. Lafora. *Frenia*, 9, 71-96.
- López-Muñoz, F., Baumeister, A., Hawkins, M., Álamo, C. (2012). El papel de la serendipia en el descubrimiento de los efectos clínicos de los psicofármacos: mas allá del mito. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 40, 34-42.
- López-Muñoz, F., Ucha-Udabe, R., Álamo, C. (2005). The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatric Diseases Treatment*, 1, 329-43.
- Lowe, J. A., Seeger, T. F., Vinick, F. J. (1988). Atypical antipsychotics--recent findings and new perspectives. *Medicinal Research Reviews*, 8, 475-97.
- Lu, Z., Sun, Y., Zhang, Y., Chen, Y., Guo, L., Liao, Y., Kang, Z., Feng, X., Yue, W. (2022). Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 12, 1-14.
- Lund, B. C., Perry, P. J. (2000). Olanzapine: an atypical antipsychotic for schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1, 305-3.
- Lyons, K. E., Pahwa, R., Hermanowicz, N., Davis, T., Pagan, F., Isaacson, S. (2019). Changing the treatment paradigm for Parkinson's disease psychosis with pimavanserin. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12, 681-91.
- Macht, D. (1930). Louis Lewin, pharmacologist, toxicologist, medical historian. *Annals Medical History*, 3, 179-94.
- Mailman, R. B., Murthy, V. (2010). Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Current Pharmaceutical Design*, 16, 488-501.
- Maj, J. (1982). Atypical antidepressant drugs - Psychopharmacological profile and mechanism of action. *Pharmacopsychiatry*, 15, 26-30.
- Majerus, B. (2015). Making sense of the «chemical revolution». Patients' voices on the introduction of neuroleptics in the 1950s. *Medical History*, 60, 54-66.
- Makari, G. (2008). *Revolution in mind: The creation of psychoanalysis*. Duckworth Press.
- Manschreck, T. C., Boshes, R. A. (2007). The CATIE schizophrenia trial: Results, impact, controversy. *Harvard Review of Psychiatry*, 15, 245-58.
- Mapp, Y., Nodine, J. H. (1962). Psychopharmacology II: Tranquilizers and antipsychotic drugs. *Psychosomatics*, 3, 458-63.
- Marder, S. R., Galderisi, S. (2017). The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*, 16, 14-24.
- Marie, P., Trétiakoff, C. (1920). Anatomie pathologique de l'encéphalite léthargique (Étude histopathologique comparative de 4 cas). *Annales de Médecine*, 7, 1-15.

- Marín Martínez, F., Sánchez Meca, J., López López, J. A. (2009). El metaanálisis en el ámbito de las ciencias de la salud: una metodología imprescindible para la eficiente acumulación del conocimiento. *Fisioterapia*, 31, 107-14.
- Marinozzi, S. (2003). Mummies as therapeutical treatments. *Medicina nei Secoli*, 15, 501-34.
- Markez, I. (2005). El Dr. Mariano Bustamante, un neuropsiquiatra de la generación del 27. *Norte de Salud Mental*, 24, 63-8.
- Martino, D., Karnik, V., Osland, S., Barnes, T. R. E., Pringsheim, T. M. (2018). Movement disorders associated with antipsychotic medication in people with schizophrenia: An overview of Cochrane reviews and meta-analysis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 63, 730-9.
- Masdrakis, V. G., Baldwin, D. S. (2023). Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: systematic review. *European neuropsychopharmacology*, 69, 4-23.
- Matthysse, S. (1986). Animal models in psychiatric research. *Progress in Brain Research*, 65, 259-70.
- Mattingly, G., Matthews-Hayes, T., Patel, M. D., Kramer, K., Stahl, S. (2023). Do we need a new nomenclature for atypical antipsychotics? A survey of health care professionals and patients. *The primary Care Companion for CNS Disorders*, 25(1):22m03331. doi: 10.4088/PCC.22m03331
- Mauri, M. C., Bravin, S., Bitetto, A., Rudelli, R., Invernizzi, G. (1996). A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. *Drug Safety*, 14, 288-98.
- Mazana, J., Pereira, J., Cabrera, R. (2002). Cincuenta años de clorpromazina. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 4(3), 101-13.
- McCreadie, R. G., Ohaeri, J. U. (1994). Movement disorder in never and minimally treated Nigerian schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, 164, 184-9.
- McCreadie, R., Padmavati, R., Thara, R., Srinivasan, TN. (2002). Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *British Journal of Psychiatry*, 181, 135-7.
- McCutcheon, R., Harrison, P., Howes, O., McGuire, P., Taylor, D., Pillinger, T. (2023). Data-driven taxonomy for antipsychotic medication: A new classification system. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.004>
- McGlashan, T. (1998). The profiles of clinical deterioration in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 32, 133-41.
- McKenna, P. J., Bailey, P. E. (1993). The strange story of clozapine. *British Journal of Psychiatry*, 162, 32-37.
- Medrano, J. (2012). Las bodas de diamante de la clorpromazina. *Revista Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 32, 851-66.
- Mehta, S. H., Morgan, J. C., Sethi, K. D. (2015). Drug-induced movement disorders. *Neurological Clinics*, 33, 153-74.
- Meites, J., Clemens, J. (1972). Hypothalamic control of prolactin secretion. *Vitamins and Hormones*, 30, 165-221.
- Meltzer, H. (1996). Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs: a selective review. *British Journal of Psychiatry*, 168, 23-31.

- Meltzer, H. (2000). An atypical compound by any other name is still a.... *Psychopharmacology*, 148, 16-9.
- Meltzer, H. (2004). What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Current Opinion in Pharmacology*, 4, 53-7.
- Meltzer, H. (2009). Atypical antipsychotic drugs have their merits. *Lancet*, 373, 1007.
- Meltzer, H. (2013). Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annual Review of Medicine*, 64, 393-406.
- Meltzer, H., Fang, V. (1976). The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 33, 279-86.
- Meltzer, H., Gadaleta, E. (2021). Contrasting typical and atypical antipsychotic drugs. *Focus*, 19, 3-13.
- Meltzer, H., Goode, D., Schyve, P., Young, M., Fang, V. (1979). Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *American Journal of Psychiatry*, 136, 1550-5.
- Meltzer, H., Luchins, D. (1984). Effect of clozapine in severe tardive dyskinesia: a case report. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 4, 286-7.
- Meltzer, H., Matsubara, S., Lee, J. (1989). Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 251, 238-46.
- Meltzer, H., Nash, J., Koenig, J., Gudelsky, G. (1986). Clozapine: neuroendocrine studies of an atypical neuroleptic. *Clinical Neuropharmacology*, 9 Suppl 4, 316-8.
- Meltzer, H., Rajagopal, L., Huang, M., Oyamada, Y., Kwon, S., Horiguchi, M. (2013). Translating the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist model of schizophrenia to treatments for cognitive impairment in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(10), 2181-94.
- Mendoza, V. (2006). Guía para la elaboración de ensayos de investigación. *Revista del Centro de Investigación (México)*, 7, 63-79.
- MeSH. National Library of Medicine. (1995). Antipsychotic agent.
- Mettler, F., Crandell, A. (1959). Relation between parkinsonism and psychiatric disorder. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 129, 551-7.
- Meyer, J., Leckband, S. (2006). Antipsicóticos (IV). El desarrollo de la clozapina y su papel en la conceptualización de la atipicidad antipsicótica: antipsicóticos atípicos. En López-Muñoz, F. C. Álamo (Eds.), *Historia de la psicofarmacología: Vol. II* (pp. 669-679). Panamericana.
- Miller, A. H., Raison, C. L. (2023). Burning down the house: reinventing drug discovery in psychiatry for the development of targeted therapies. *Molecular Psychiatry*, 28, 68-75.
- Miller, R. (1997). Dose-response relationships for the antipsychotic effects and Parkinsonian side-effects of typical neuroleptic drugs: Practical and theoretical implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21, 1059-94.
- Miller, R. J., Hiley, C. R. (1974). Anti-muscarinic properties of neuroleptics and drug-induced Parkinsonism. *Nature*, 248, 596-7.
- Missa, J. (2008). La psychopharmacologie et la naissance de la psychiatrie biologique. *Les Cahiers du Centre Georges Canguilhem*, 2, 131-45.

- Missa, J. (2010). Peut-on parler de militantisme psychopharmacologique chez les pionniers de la psychiatrie biologique (1952-1960). *Sud/Nord*, 25, 105-20.
- Mitchell, P., Kirkby, K. (2007). Las terapias biológicas antes de la introducción de los modernos psicofármacos. En F. López-Muñoz C. Alamo (Eds.), *Historia de la psicofarmacología* (pp. 901-925). Panamericana.
- Mittal, S., Prasad, S., Ghosh, A. (2018). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: Case studies and review. *Postgraduate Medical Journal*, 94, 226-9.
- Mizuno, Y., McCutcheon, R. A., Brugger, S. P., Howes, O. D. (2020). Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 45, 622-31.
- Möller, H. J. (2000). Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: Methodological issues and clinical consequences. *World Journal of Biological Psychiatry*, 1, 75-91.
- Möller, H. J. (2001). Methodological issues in psychiatry: Psychiatry as an empirical science. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2, 38-47.
- Moncrieff, J. (2013). Magic bullets for mental disorders: The emergence of the concept of an “antipsychotic” drug. *Journal of the History of the Neurosciences*, 20, 30-46.
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., Horowitz, M. A. (2022). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, 2022 Jul 20. doi: 10.1038/s41380-022-01661-0
- Montagu, K. (1957). Cathecol compounds in rat tissues and in brains of different animals. *Nature*, 180, 756-7.
- Montejo, A., Arango, C., Bernardo, M., Carrasco, J., Crespo-Facorro, B., Cruz, J., Del Pino-Montes, J., García-Escudero, M., García-Rizo, C., González-Pinto, A., Hernández, A., Martín-Carrasco, M., Mayoral-Cleries, F., Mayoral-van Son, J., Mories, M., Pachiarotti, I., Pérez, J., Ros, S., Vieta, E. (2017). Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 45, 25-34.
- Moriuchi, K., Imazu, Y., Yoneda, H. (1995). Differences in effects of sultopride and sulpiride on dopamine turnover in rat brain. *Neurochemical Research*, 20, 95-9.
- Moussaoui, D. (2002). A biography of Jean Delay. *Excerpta Medica*.
- Müller, U., Fletcher, P. C., Steinberg, H. (2006). The origin of pharmacopsychology: Emil Kraepelin's experiments in Leipzig, Dorpat and Heidelberg (1882-1892). *Psychopharmacology*, 184, 131-8.
- Müller, W. E. (2002). Wie wirken Clozapin Co.? Wirkungsmechanismen der atypischen Neuroleptika. *Pharmazie in unserer Zeit*, 31, 537-545.
- Myles, N., Myles, H., Xia, S., Large, M., Kisely, S., Galletly, C., Bird, R., Siskind, D. (2018). Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138, 101-9.
- Neill, J. C., Barnes, S., Cook, S., Grayson, B., Idris, N. F., McLean, S. L., Snigdha, S., Rajagopal, L., Harte, M. K. (2010). Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: Focus on NMDA receptor antagonism. *Pharmacology and Therapeutics*, 128, 419-32.
- Nguyen, T. T. H., Pariente, A., Montastruc, J.-L., Lapeyre-Mestre, M., Rousseau, V., Rascol, O., Bégaud, B., Montastruc, F. (2017). An original pharmacoepidemiological-

- pharmacodynamic method: application to antipsychotic-induced movement disorders. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83, 612-22.
- Nielsen, I. (1974). Pharmacological vs. clinical physiognomy of neuroleptics, with special reference to their sedative and antipsychotic effects. *Acta Psychiatrica Belgica*, 74, 473-84.
- Niemegeers, C. J. (1971). The apomorphine antagonism test in dogs. Experimental evidence and critical considerations on specific methodological criteria. *Pharmacology*, 6, 353-64.
- Niemegeers, C. J., Awouters, F., Janssen, P. A. (1990). Antagonisme de la sérotonine impliqué dans l'effet antipsychotique. Confirmations par la ritansérine et le rispéridone. *L'Encephale*, 16, 147-51.
- Niemegeers, C. J. E., Janssen, P. A. (1979). A systematic study of the pharmacological activities of dopamine antagonists. *Life Sciences*, 24, 2201-16.
- Niemegeers, C. J. E., Laduron, P. M. (1976). Pharmacology and biochemistry of haloperidol. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 69(suppl.), 3-8.
- Nord, M., Farde, L. (2011). Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. *CNS Neuroscience Therapeutics*, 17, 97-103.
- Nordquist, R. E., Risterucci, C., Moreau, J. L., von Kienlin, M., Künnecke, B., Maco, M., Freichel, C., Riemer, C., Spooren, W. (2008). Effects of aripiprazole/OPC-14597 on motor activity, pharmacological models of psychosis, and brain activity in rats. *Neuropharmacology*, 54, 405-16.
- Novick, D., Haro, J. M., Bertsch, J., Haddad, P. M. (2010). Incidence of extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30, 531-40.
- Nussbaum, A. M., Stroup, T. S. (2008). Paliperidone for treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 419-22.
- Nutt, D. (1990). Specific anatomy, non-specific drugs: the present state of schizophrenia. 5th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 4, 171-75.
- Odawara, T., Manabe, Y., Konishi, O. (2019). A survey of doctors on diagnosis and treatment of dementia with Lewy bodies: examination and treatment of behavioural and psychological symptoms. *Psychogeriatrics: the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 19, 310-9.
- Ohlow, M., Moosmann, B. (2011). Foundation review: Phenothiazine: the seven lives of pharmacology's first lead structure. *Drug Discovery Today*, 16, 119-31.
- Öhman, R., Axelsson, R. (1978). Relationship between prolactin response and antipsychotic effect of thioridazine in psychiatric patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 14, 111-6.
- Olie, J. (2016). Jean Delay dans l'histoire de la psychiatrie. En Jean Delay: psychiatre et écrivain. Éditions des cendres.
- Olie, J., Ginestet, D., Jolles, G., Léo, H. (1992). Histoire d'une découverte en psychiatrie: 40 ans de chimiothérapie neuroleptique. Doin éditeurs.
- OMS. (1967). Recherches en psychopharmacologie. N° 371.
- O'Tuathaigh, C. M. P., Desbonnet, L., Waddington, J. L. (2014). Genetically modified mice related to schizophrenia and other psychoses: Seeking phenotypic insights into the

pathobiology and treatment of negative symptoms. *European Neuropsychopharmacology*, 24, 800-21.

Overall, J. E., Gorham, D. R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*, 10, 799-812.

Overholser, W. (1956a). Chlorpromazine and reserpine in psychiatric practice. *Postgraduate Medicine*, 19, 346-9.

Overholser, W. (1956b). La chlorpromazine, ouvre-t-elle une ère nouvelle dans les hopitaux psychiatriques? En J. Delay P. Deniker (Eds.), *Colloque international sur la chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique* (pp. 13-19). Doin.

Owens, DC. (2014). *A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs*. Cambridge University Press.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Alonso-Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74, 790-9.

Pani, L., Gessa, G. L. (2002). The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7, 247-53.

Panteleeva, G. P., Kovskaya, M. Y., Belyaev, B. S., Minsker, E. I., Vynar, O., Ceskova, E., Svetska, J., Libiger, J., Korinkova, V., Novotny, V. (1987). Clozapine in the treatment of schizophrenic patients: an international multicenter trial. *Clinical Therapeutics*, 10, 57-68.

Pappa, S., Dazzan, P. (2009). Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naive patients with first-episode psychoses: A systematic review. *Psychological Medicine*, 39, 1065-76.

Paré, W. (1990). Pavlov as a psychophysiological scientist. *Brain Research Bulletin*, 24, 643-9.

Passwal, M., Dahl, S. G., Refsum, H. (1976). Anticholinergic and cardiodepressive effects of levomepromazine and two of its metabolites on isolated rat atria. *European Journal of Pharmacology*, 40, 249-54.

Pasteur, L. (1929). *Œuvres de Pasteur*. Tome 7, Masson.

Peleg-Raibstein, D., Feldon, J., Meyer, U. (2012). Behavioral animal models of antipsychotic drug actions. En *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 212, pp. 361-406). Springer Science and Business Media, LLC.

Pérez Revuelta, J. I., Villagrán Moreno, J. M. (2021). Moreau de Tours: organicism and subjectivity. Part 1: Life and work. *History of Psychiatry*, 32, 162-75.

Pérez-Bustamante, J. (1995). De la cosmofofía panvitalista paracélsica a la autoafirmación de la química como nueva ciencia. *Llul*, 18, 183-212.

Perju-Dumbrava, L., Kempster, P. (2020). Movement disorders in psychiatric patients. *BMJ Neurology Open*, 2, 1-7.

Perrault, G., Depoortere, R., Morel, E., Sanger, D. J., Scatton, B. (1997). Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic

- D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 280, 73-82.
- Peuskens, J., Pani, L., Detraux, J., De Hert, M. (2014). The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: A comprehensive review. *CNS Drugs*, 28, 421-53.
- Pi, E. H., Simpson, G. M. (1983). Atypical neuroleptics: clozapine and the benzamides in the prevention and treatment of tardive dyskinesia. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 21, 80-6.
- Pichot, P. (1960). Modèle factoriel de représentation de l'action des neuroleptiques. *Revue Lyonnaise de Médecine*, 56, 56-7.
- Pichot, P. (1987). Die Einführung der Neuroleptika - Eine Revolution in der Gesichte der Psychiatrie. En *Neuroleptika. Rückschau 1952-1986. Künftige Entwicklungen* (pp. 1-3). Springer.
- Pieper, A., Baraban, J. (2017). Moving beyond serendipity to mechanism-driven psychiatric therapeutics. *Neurotherapeutics*, 14, 533-6.
- Pierre, J. M. (2005). Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics. *Drug Safety*, 28, 191-208.
- Pinder, R. M., Brogden, R. N., Swayer, R., Speight, T. M., Spencer, R., Avery, G. S. (1976). Pimozide: A review of its pharmacological properties and therapeutic uses in psychiatry. *Drugs*, 12, 1-40.
- Płaza, O., Gałecki, P., Orzechowska, A., Gałecka, M., Sobolewska-Nowak, J., Szulc, A. (2022). Pharmacogenetics and schizophrenia—Can genomics improve the treatment with second-generation antipsychotics? *Biomedicines*, 10, 3165. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123165>
- Plummer, A., Earl, A., Schneider, J., Trapold, J., Barrett, W. (1954). Pharmacology of Rauwolfia alkaloids, including reserpine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 59, 8-21.
- Poirier-Littré, M. F., Longevialle-Henin, R., Joly, H., Ginestet, D., Deniker, P. (1975). Essais de classification et d'orientation de la prescription au moyen d'un fichier des médicaments psychotropes en ordinateur. *L'Encephale*, 1, 113-20.
- Popeo, D., Kellner, C. H. (2009, octobre). ECT for Parkinson's disease. *Medical Hypotheses*, 73(4), 468-9.
- Popovic, D., Nuss, P., Vieta, E. (2015). Revisiting loxapine: a systematic review. *Annals of General Psychiatry*, 14, 15. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0053-3>
- Popper, K. (2008). La lógica de la investigación científica. Tecnos.
- Porsolt, R. D., Moser, P. C., Castagné, V. (2010). Behavioral indices in antipsychotic drug discovery. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 333, 632-8.
- Porter, J. H., Prus, A. J. (2009). Discriminative stimulus properties of atypical and typical antipsychotic drugs: A review of preclinical studies. *Psychopharmacology*, 203, 279-94.
- Porter, J. H., Webster, K. A., Prus, A. J. (2018). Translational value of drug discrimination with typical and atypical antipsychotic drugs. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 39, 193-212.

- Pow, J. L., Baumeister, A. A., Hawkins, M. F., Cohen, A. S., Garand, J. C. (2015). Deinstitutionalization of American public hospitals for the mentally ill before and after the introduction of antipsychotic medications. *Harvard Review of Psychiatry*, 23, 176-87.
- Prasad, S., Katta, M. R., Abhishek, S., Sridhar, R., Valisekka, S. S., Hameed, M., Kaur, J., Walia, N. (2023). Recent advances in Lewy body dementia: A comprehensive review. *Disease-a-month: DM*, 69, 101441. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2022.101441>
- Preskorn, S. H., Germann, A. (2019). Drug-drug interactions in psychiatric practice, part 4: Classification of neuropsychiatric medications based on their principal mechanisms of action (with updated neuroscience-based nomenclature). *Journal of Psychiatric Practice*, 25, 118-27.
- Pringsheim, T., Barnes, T. R. E. (2018). Antipsychotic drug-induced movement disorders: A forgotten problem? *Canadian Journal of Psychiatry*, 63, 717-8.
- Protais, P., Costentin, J., Schwartz, J. C. (1976). Climbing behavior induced by apomorphine in mice: a simple test for the study of dopamine receptors in striatum. *Psychopharmacology*, 50, 1-6.
- Protais, P., Hermier, C., Costentin, J. (1985). The discriminant dopamine antagonist property of benzamides is observed at various times after their systemic or intracerebroventricular administration. *Neuropharmacology*, 24, 861-7.
- Puech, A., Fleurot, O., Rein, W. (1998). Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98, 65-72.
- Pycock, C., Tarsy Z, D., Marsden, C. D. (1975). Inhibition of circling behavior by neuroleptic drugs in mice with unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the striatum. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 45, 211-9.
- Racagni, G., Canonico, P. L., Ravizza, L., Pani, L., Amore, M. (2004). Consensus on the use of substituted benzamides in psychiatric patients. *Neuropsychobiology*, 50, 134-43.
- RAE. (2009). Nueva gramática de la lengua española. Espasa.
- Ravandi, S. N., Kouchaki, E., Asgarian, F. S. (2023). Prevalence of hallucinations in Parkinson's patients: meta-analysis of international studies. *Neurological sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06831-8>
- Ravn, J. (1961). Chlorprothixene: A new psychotropic entity. *American Journal of Psychiatry*, 118, 227-31.
- Rebec, G. V., Bashore, T. R., Zimmerman, K. S., Alloway, K. D. (1979). "Classical" and "atypical" antipsychotic drugs: Differential antagonism of amphetamine- and apomorphine-induced alterations of spontaneous neuronal activity in the neostriatum and nucleus accumbens. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 11, 529-38.
- Reiter, P. (1926). Extrapiramidal motor-disturbances in dementia praecox. *Acta Psychiatrica Neurologica*, 1, 287-310.
- Remington, G., Kapur, S. (1999). D2 and 5-HT2 receptor effects of antipsychotics: bridging basic and clinical findings using PET. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 Suppl 10, 15-9.
- Revol, L., Achaintre, A., Balvet, M., Beaujard, M., Berthier, C., Broussolle, P., Lambert, P., Perrin, J., Requet, A. (1956). La thérapeutique par la chlorpromazine en pratique psychiatrique. Masson.

- Ricci, G., Ricordati, M. (1954). Un alcaloide della Rauwolfia serpentina nella terapia della ipertensione e di alcune psicopatie; rassegna critica ed esperienze cliniche. *Rassegna di Fisiopatologia Clinica e Terapeutica*, 26, 91-131.
- Rich, T. D. (1984). Sulpiride: Assessment of a pharmacologically and chemically distinct neuroleptic. *Medical Hypotheses*, 14, 69-81.
- Richard, I., O'Brien, C., Kurlan, R. (2008). Spontaneous movement disorders in psychiatric patients. En *Drug Induced Movement Disorders*. Stewart A. Factor DO, Anthony E. Lang MD, William J. Weiner MD. Wiley.
- Riddle, O., Bates, R., Dykshorn, S. (1933). The preparation, identification and assay of prolactin. *American Journal of Physiology*, 105, 191-216.
- Rius Alarcó, F. (2016). La serendipia en el descubrimiento de los fármacos antipsicóticos. Universidad de Alcalá.
- Robinson, E. (2018). Psychopharmacology: From serendipitous discoveries to rationale design, but what next? *Brain and Neuroscience Advances*, 2, 1-11.
- Rocca, P., Montemagni, C., Mingrone, C., Crivelli, B., Sigaud, M., Bogetto, F. (2016). A cluster-analytical approach toward real-world outcome in outpatients with stable schizophrenia. *European Psychiatry*, 32, 48-54.
- Rogers, D. (1988). Psychiatry and the Necker Cube. *Behavioural Neurology*, 1, 3-10.
- Rogers, D. (1992). Motor disorder in psychiatry. Wiley.
- Rosenbloom, M. (2002). Chlorpromazine and the psychopharmacologic revolution. *JAMA*, 287, 1860-1.
- Ross, S., Cole, J. (1960). Psychopharmacology. *Annuals Review of Psychology*, 11, 415-38.
- Roth, B. L., Sheffler, D., Potkin, S. G. (2003). Atypical antipsychotic drug actions: unitary or multiple mechanisms for 'atypicality'? *Clinical Neuroscience Research*, 3, 108-17.
- Roth, G. (2003). Psychopharmakon – Medizinphilosophische Überlegungen über ein Schlüsselwort in Medizin und Theologie. *Imago Hominis*, 10, 108-11.
- Rouleau, F., Laborit, H. (1982). *L'alchimie de la découverte*. Grasset.
- Rousseau, J. (1755). *Discours sur l'origine et les fondements de l'inégalité parmi les hommes*. Marc-Michel Rey.
- Roy, P. (2018). Global pharma and local science: the untold tale of reserpine. *Indian Journal of Psychiatry*, 60(Suppl 2), 277-83.
- Rubin, R., Hays, S. (1980). The prolactin secretory response to neuroleptic drugs: Mechanisms, applications and limitations. *Psychoneuroendocrinology*, 5, 121-37.
- Ruch, T. (2021). Inhaled loxapine for acute agitation in a psychiatric emergency service. *Annals of Clinical Psychiatry*, 33, 162-7.
- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Kissling, W., Davis, J. M., Leucht, S. (2012). Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophrenia Bulletin*, 38, 167-77.
- Rusgis, M. M., Alabbasi, A. Y., Nelson, L. A. (2021). Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option. *American Journal of Health-System Pharmacology*, 78, 862-71.

- Rutherford, B. R., Pott, E., Tandler, J. M., Wall, M. M., Roose, S. P., Lieberman, J. A. (2014). Placebo response in antipsychotic clinical trials. *JAMA Psychiatry*, 71, 1409-21.
- Sachdev, P. S. (2005). Neuroleptic-induced movement disorders: An overview. *Psychiatric Clinics of North America*, 28, 255-74.
- Samudra, N., Patel, N., Womack, K. B., Khemani, P., Chitnis, S. (2016). Psychosis in parkinson disease: A review of etiology, phenomenology, and management. *Drugs Aging*, 33, 855-63.
- San Isidoro de Sevilla. (1982). *Etimologías* (J. Oroz Reta M. Marcos Casquero, Eds.). Bibilioteca autores cristianos.
- Sarró, R. (1956). Récents développments de la thérapeutique narcobiotique. En Colloque international sur la chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapautique psychiatrique. Masson.
- Schönecker, M. (1957). Ein eigentumliches Syndrom im oralen Bereich bei Meganphenapplikation. *Nervenarzt*, 28, 550-3.
- Schremmer, C., Morgenstern, R., Fink, H., Ott, T. (1990). Atypical neuroleptics suppress dopaminergic behavioral supersensitivity. *Psychopharmacology*, 100, 399-403.
- Sedvall, G. (1989). Approaches for finding new types of antipsychotic compounds. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 80(S352), 16-23.
- Seeman, M. (2021). History of the dopamine hypothesis of antipsychotic action. *World Journal of Psychiatry*, 11, 355-64.
- Seeman, P., Lee, T. (1975). Antipsychotic drugs: Direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*, 188, 1217-9.
- Seeman, P., Tallerico, T. (1998). Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Molecular Psychiatry*, 3, 123-34.
- Sethi, K. (2001). Movement disorders induced by dopamine blocking agents. *Seminars in Neurology*, 21, 59-68.
- Sethi, K. (2004). *Drug-induced movement disorders*. CRC Press.
- Shakespeare, W. (1872). *Julieta y Romeo*. R. Berenguillo.
- Shakespeare, W. (2015). *The tempest*. Penguin classics.
- Sharma, S., Kopelovich, S. L., Janjua, A. U., Pritchett, C., Broussard, B., Dhir, M., Wilson, J. G., Goldsmith, D. R., Cotes, R. O. (2021). Cluster analysis of clozapine consumer perspectives and comparison to consumers on other antipsychotics. *Schizophrenia Bulletin Open*, 2. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgab043>
- Sharma, V. N., Mital, R. L., Banerjee, S. P., Sharma, H. L. (1969). Pharmacological studies with some newly synthesized phenothiazines exhibiting lesser extrapyramidal reactions. *Japanese Journal of Pharmacology*, 19, 211-23.
- Shen, WW. (1999). A history of antipsychotic drug development. *Comprehensive Psychiatry*, 40, 407-14.
- Shepherd, M. (1980). Psychotropic drugs and taxonomic systems. *Psychological Medicine*, 10, 25-33.
- Shimomura, Y., Kikuchi, Y., Suzuki, T., Uchida, H., Mimura, M., Takeuchi, H. (2021). Antipsychotic treatment strategies for acute phase and treatment resistance in

- schizophrenia: A systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophrenia Research*, 236, 142-55.
- Shitiz, K., Gupta, S. P. (2021). *Rauwolfia serpentina*. *Himalayan medicinal plants: advances in botany, production research* (pp. 111-149). Academic Press.
- Shopsin, B., Klein, H., Aaronson, M., Collora, M. (1979). Clozapine, chlorpromazine, and placebo in newly hospitalized, acutely schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 36, 657-64.
- Shorter, E. (1997). *A History of Psychiatry: From the era of the asylum to the age of prozac*.
- Shorter, E. (2021). *The rise and fall of the age of psychopharmacology*. Oxford University Press.
- Shorter, E., Healy, D. (2007). *Shock therapy: A history of electroconvulsive treatment in mental illness*. Rutgers University Press.
- Siafis, S., Davis, J. M., Leucht, S. (2021). Antipsychotic drugs: from 'major tranquilizers' to Neuroscience-based-Nomenclature. *Psychological medicine*, 51, 522-4.
- Sienaert, P. (2016). Based on a True Story? The Portrayal of ECT in International Movies and Television Programs. *Brain Stimulation*, 9(6), 882-91.
- Sigwald, J., Bouttier, D. (1953). Le chlorhydrate de chloro-3(diméthylamino- 3-propyl)-10-pheno-thiazine en pratique neuro-psychiatrique courante. *Annales Médico Psychologiques*, 54, 150-84.
- Sigwald, J., Bouttier, D., Raymondeaud, C., Piot, C. (1959). Quatre cas de dyskinésie facio-bucco-lingui-masticatrice à évolution prolongée secondaire à un traitement par les neuroleptiques. *Revue Neurologique*, 100, 751-5.
- Silveira da Mota Neto, J. I., Soares, B. G., Silva de Lima, M. (2002). Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Sinclair, D., Zhao, S., Qi, F., Nyakyoma, K., Kwong, J., Adams, C. (2019). Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- Siris, S., van Kammen, D., De Fraités, E. (1978). Serum prolactin and antipsychotic responses to pimozide in schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*, 14, 11-4.
- Siskind, D., Kisely, S. (2019). Balancing body and mind: selecting the optimal antipsychotic. *Lancet*, 394, 900-2.
- Sismondo, S. (2015). How to make opinion leaders and influence people. *Canadian Medical Association Journal*, 187, 75960.
- Smalstig, E., Sawyer, B., Clemens, J. (1974). Inhibition of rat prolactin release by apomorphine in vivo and in vitro. *Endocrinology*, 95, 123-9.
- Sneader, W. (2005). *Drug discovery: A history*. Wiley.
- Snyder, S. H. (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *American Journal of Psychiatry*, 133, 197-202.
- Sokal, R., Sneath, P. (1963). *Principles of numerical taxonomy*. Freeman.
- Solmi, M., Murru, A., Pacchiarotti, I., Undurraga, J., Veronese, N., Fornaro, M., Stubbs, B., Monaco, F., Vieta, E., Seeman, M. V., Correll, C. U., Carvalho, A. F. (2017). Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 13, 757-77.

- Sourkes, T. L. (1991). Early clinical neurochemistry of CNS-active drugs. Bromides. *Molecular and Chemical Neuropathology*, 14, 131-42.
- Spano, F., Govoni, S., Trabucchi, M. (1978). Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Advances Biochemistry Psychopharmacology*, 19, 155-65.
- Spark, D. L., Fornito, A., Langmead, C. J., Stewart, G. D. (2022). Beyond antipsychotics: a twenty-first century update for preclinical development of schizophrenia therapeutics. *Translational Psychiatry*, 12, 1-11.
- Stahl, S. (1998). What makes an antipsychotic atypical? *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 403-4.
- Stahl, S. (1999). *Psychopharmacology of antipsychotics*. Martin Dunitz.
- Stahl, S. (2016). Mechanism of action of pimavanserin in Parkinson's disease psychosis: Targeting serotonin 5HT_{2A} and 5HT_{2C} receptors. *CNS Spectrums*, 21, 271-5.
- Stahl, S. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: Dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectrums*, 23, 187-91.
- Steck, H. (1954). Le syndrome extrapyramidal et diencephalique au cours de traitements au Largactril et au serpasil. *Annales Médico Psychologiques*, 2, 737-44.
- Stegmayer, K., Walther, S., van Harten, P. (2018). Tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics: Prevalence, mechanisms and management strategies. *CNS Drugs*, 32, 135-47.
- Stein, C., Ray, W. (2022). Seguridad de los fármacos después de la comercialización. En L. Brunton B. Knollman (Eds.), *Goodman Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica* (Vol. 14e). McGraw Hill.
- Steinberg, H., Himmerich, H. (2012). Roland Kuhn—100th birthday of an innovator of clinical psychopharmacology. *Psychopharmacology Bulletin*, 15, 48-50.
- Steinert, T., Jandl, M. (2010). Are antipsychotics antipsychotics? *Psychopharmacology*, 212, 117-8.
- Stewart, J. (1962). Differential responses based on the physiological consequences of pharmacological agents. *Psychopharmacologia*, 3, 132-8.
- Stille, G., Hippus, H. (1971). Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika (anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden mit Clozapin). *Pharmakopsychiatr Neuro- Psychopharmakologie*, 4, 182-91.
- Stinton, C., McKeith, I., Taylor, J.-P., Lafortune, L., Mioshi, E., Mak, E., Cambridge, V., Mason, J., Thomas, A., O'Brien, J. T. (2015). Pharmacological management of Lewy body dementia: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 172, 731-2.
- Stip, E. (2000). Novel antipsychotics: Issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 25, 137-53.
- Stip, E. (2002). Happy birthday neuroleptics! 50 years later: La folie du doute. *European Psychiatry*, 17, 115-9.
- Stip, E. (2015). Who pioneered the use of antipsychotics in North America? *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 60(3), S5-S13.

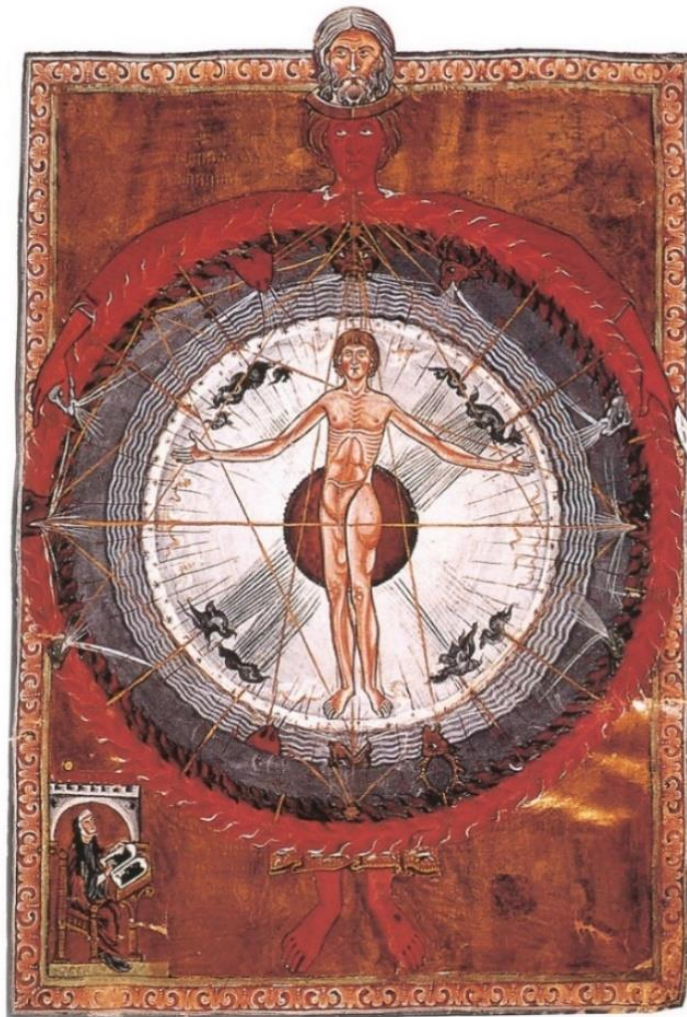
- Stip, E., Rizvi, T. A., Mustafa, F., Javaid, S., Aburuz, S., Ahmed, N. N., Abdel Aziz, K., Arnone, D., Subbarayan, A., Al Mugaddam, F., Khan, G. (2020). The large action of chlorpromazine: Translational and transdisciplinary considerations in the face of covid-19. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1-11.
- Stip, E., Zhornitsky, S., Motesafi, H., Létourneau, G., Stikarovska, I., Potvin, S., Tourjman, V. (2011). Ziprasidone for psychotic disorders: a meta-analysis and systematic review of the relationship between pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical profile. *Clinical Therapeutics*, 33, 1853-67.
- Strachan, E. M., Kelly, C. A., Bateman, D. N. (2004). Electrocardiogram and cardiovascular changes in thioridazine and chlorpromazine poisoning. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60, 541-5.
- Stucchi-Portocarrero, S. (2019). ¿Es aún válida la división entre antipsicóticos “clásicos” y “atípicos”? *Revista de Neuro-psiquiatría*, 82, 209-17.
- Sulman, F. G., Winnik, H. Z. (1956). Hormonal effects of chlorpromazine. *Lancet*, 267, 161-2.
- Sumiyoshi, T. (2008). Possible dose–side effect relationship of antipsychotic drugs: relevance to cognitive function in schizophrenia. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 1, 791-802.
- Suttajit, S., Srisurapanont, M., Xia, J., Suttajit, S., Maneeton, B., Maneeton, N. (2013). Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD007815.
- Swazey, J. (1974). *Chlorpromazine in psychiatry: a study of therapeutic innovation*. MIT Press.
- Swerdlow, N., Light, G. (2016). Animal models of deficient sensorimotor gating in schizophrenia: Are they still relevant? *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 28, 305-25.
- Takeuchi, H., Mori, Y., Tsutsumi, Y. (2022). Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 12, 1-20.
- Tamminga, C. A. (2000). "New" rather than "atypical". *Psychopharmacology*, 148, 20-1.
- Tandon, R., Jibson, M. D. (2002). Extrapyramidal side effects of antipsychotic treatment: Scope of problem and impact on outcome. *Annals of Clinical Psychiatry*, 14, 123-9.
- Tarsy, D., Baldessarini, R. J., Tarazi, F. I. (2002). Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs*, 16, 23-45.
- Tarsy, D., Lungu, C., Baldessarini, R. J. (2011). Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. En *Handbook of Clinical Neurology* (1.^a ed., Vol. 100, pp. 601-616). Elsevier B.V.
- Thames, B. H., Ondo, W. G. (2023). Clozapine: Efficacy for Parkinson Disease psychosis in patients refractory to pimavanserin. *Parkinsonism Related Disorders*, 109, 105356. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105356>
- Thiebaut, M., Thiebaut, R., Boyer, R., Debrogne F, Kiffel, M. (1954). Note sur l'apparition de troubles extrapyramidaux par le 4560 RP... *Annals Médico Psychologiques*, 112, 732.
- Thuillier, J. (1981). *Les dix ans qui ont changé la folie, la dépression et l'angoisse*. Laffon Editeur.
- Tiligada, E., Ennis, M. (2020). Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *British Journal of Pharmacology*, 177, 469-89.

- Tölle, R., Schott, H. (2010). Historischer Abriss: Geschichte der Psychopharmaka. En Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie. (pp. 11-29). Springer.
- Tørring, N., Sanghani, S. N., Petrides, G., Kellner, C. H., Østergaard, S. D. (2017). The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135, 388-97.
- Tyler, M. W., Zaldivar-Diez, J., Haggarty, S. J. (2017). Classics in chemical neuroscience: haloperidol. *ACS Chemical Neuroscience*, 8, 444-53.
- Tyrer, P., Kendall, T. (2009). The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet*, 373, 4-5.
- Ugedo, L., Grenhoff, J., Svensson, T. H. (1989). Ritsanserine, a 5-HT₂ receptor antagonist, activates midbrain dopamine neurons by blocking serotonergic inhibition. *Psychopharmacology*, 98, 45-50.
- Uhrbrand, L., Faurbye, A. (1960). Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine and electroconvulsive therapy. *Psychopharmacologia*, 1, 408-18.
- UK ECT Review Group. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361, 799-808.
- Vaiman, E. E., Shnayder, N. A., Khasanova, A. K., Strel'nik, A. I., Gayduk, A. J., Al-Zamil, M., Sapronova, M. R., Zhukova, N. G., Smirnova, D. A., Nasyrova, R. F. (2022). Pathophysiological Mechanisms of Antipsychotic-Induced Parkinsonism. *Biomedicines*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10082010>
- van den Buuse, M. (2010). Modeling the positive symptoms of schizophrenia in genetically modified mice: Pharmacology and methodology aspects. *Schizophrenia Bulletin*, 36, 246-70.
- van Rossum, J. (1966). The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 160, 492-4.
- Vanelle, J. (2004). Concept de neuroleptique atypique. En Séminaire de psychiatrie biologique. Hôpital Sainte-Anne. Des neuroleptiques aux antipsychotiques (Vol. 33, pp. 53-64).
- Vilà-Bañós, R., Rubio-Hurtado, M., Berlanga-Silvente, V., Torrado-Fonseca, M. (2014). Cómo aplicar un cluster jerárquico en SPSS. *REIRE*, 7, 113-27.
- Villeneuve, A. (1970). Classification des médicaments psychotropes, nosologie et échelles d'appréciation. *Canadian Psychiatric Association Journal*, 15, 205-13.
- Vinick, F., Kozłowski, M. (1986). Atypical antipsychotic agents. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 21, 1-9.
- Waddington, J. L., O'Callaghan, E. (1997). What makes an antipsychotic 'atypical'? *CNS Drugs*, 7, 341-6.
- Waddington, J., Quinn, J. (2000). From first to second generation antipsychotics. En *Atypical antipsychotics* (pp. 19-33). Birkhäuser.
- Wadenberg, M.-L. G. (2010). Conditioned avoidance response in the development of new antipsychotics. *Current Pharmaceutical Design*, 16, 358-70.
- Wagner, E., Siafis, S., Fernando, P., Falkai, P., Honer, W. G., Röh, A., Siskind, D., Leucht, S., Hasan, A. (2021). Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders - A systematic

- Wax, P. M. (1997). Analeptic use in clinical toxicology: A historical appraisal. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*, 35, 203-9.
- Weber, E. (1954). Ein Rauwolfiaalkaloid in der Psychiatrie: seine Wirkungsähnlichkeit mit Chlorpromazin. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 84, 968-70.
- Weber, M. (2012). Die moderne Psychopharmakologie aus wissenschaftshistorischer Sicht. *En Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer.
- Weiden, P. J. (2007). EPS profiles: The atypical antipsychotics - Are not all the same. *Journal of Psychiatric Practice*, 13, 13-24.
- Weintraub, D., Aarsland, D., Chaudhuri, K. R., Dobkin, R. D., Leentjens, A. F., Rodriguez-Violante, M., Schrag, A. (2022). The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *The Lancet Neurology*, 21, 89-102.
- Weintraub, D., Chen, P., Ignacio, R. V., Mamikonyan, E., Kales, H. C. (2011). Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson disease psychosis. *Archives of Neurology*, 68, 899-904.
- Wenner, R. (1967). Physiologische und pathologische Lactation. *Archiv für Gynäkologie*, 204, 171-206.
- Weston-Green, K. (2022). Antipsychotic drug development: from historical evidence to fresh perspectives. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1-7.
- Whitaker, R. (2004). The case against antipsychotic drugs: a 50-year record of doing more harm than good. *Medical Hypotheses*, 62, 5-13.
- White, F. J., Wang, R. Y. (1983). Differential effects of classical and atypical antipsychotic drugs on a9 and a10 dopamine neurons. *Science*, 221, 1054-7.
- Whitrow, M. (1990). Wagner-Jauregg and fever therapy. *Medicine History*, 34, 294-310.
- WHO. (2021). World Health Organization, 2021. Model list of essential medicines.
- WHO collaborating centre for drug statistics methodology. (2023). https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- Wilby, K. J., Johnson, E. G., Johnson, H. E., Ensom, M. H. H. (2017). Evidence-based review of pharmacotherapy used for parkinson's disease psychosis. *Annals of Pharmacotherapy*, 51, 682-95.
- Winnik, H., Tennenbaum, L. (1955). Apparition de galactorrhée au cours du traitement de largactil. *La Presse Médicale*, 63, 1092.
- Winship, I. R., Dursun, S. M., Baker, G. B., Balista, P. A., Kandratavicius, L., Maia-de-Oliveira, J. P., Hallak, J., Howland, J. G. (2019). An overview of animal models related to schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 64, 5-17.
- Wittgenstein, L. (2003). *Tractatus logico-philosophicus*. Tecnos.
- Wong, D., Perry, K., Bymaster, F. (2005). The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nature*, 4, 764-74.
- Wong, J., Pang, T., Cheuk, N., Liao, Y., Bastiampillai, T., Chan, S. (2022). A systematic review on the use of clozapine in treatment of tardive dyskinesia and tardive dystonia in patients with psychiatric disorders. *Psychopharmacology*, 239, 3393-420.

- Wu, Q., Huang, J., Wu, R. (2021). Drugs based on NMDAR hypofunction hypothesis in schizophrenia. *En Frontiers in Neuroscience* (Vol. 15). Frontiers Media S.A.
- Wu, Y., Li, Y., Liang, W., Bai, L., Yu, J., Li, K., Zhang, Y., Guo, Y., Liu, Z., Wang, J., Zhang, C., Wang, X., Xu, J., Liu, L., Li, J., Yang, F. (2023). The safety and efficacy of sequential intramuscular/oral ziprasidone treatment of acute episode in patients with schizophrenia: a multicenter, open-labeled study. *BMC psychiatry*, 23, 166. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04588-0>
- Yamada, M., Komatsu, J., Nakamura, K., Sakai, K., Samuraki-Yokohama, M., Nakajima, K., Yoshita, M. (2020). Diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies: Updates and future directions. *Journal of Movement Disorders*, 13, 1-10.
- Zahodne, L. B., Fernandez, H. H. (2008). Course, prognosis, and management of psychosis in Parkinson's disease: are current treatments really effective? *CNS Spectrums*, 13, 26-33.
- Zhang, J., Gallego, J., Robinson, D., Malhotra, A., Kane, J. M., Correll, C. (2013). Efficacy and safety of individual second-generation vs first- generation antipsychotics in first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16, 1205-18.
- Zhang, W., Xiong, B., Zhang, L., Huang, X., Yuan, X., Tian, Y. K., Tian, X. B. (2021). The role of the gabaergic system in diseases of the central nervous system. *En Neuroscience* (Vol. 470, pp. 88-99). Elsevier Ltd.
- Zhu, Y., Zhang, C., Siafis, S., Zhuo, K., Zhu, D., Wu, H., Liu, D., Jiang, K., Wang, J., Leucht, S., Li, C. (2021). Prolactin levels influenced by antipsychotic drugs in schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 237, 20-5.
- Zipfel, P. F., Skerka, C. (2022). From magic bullets to modern therapeutics: Paul Ehrlich, the German immunobiologist and physician coined the term 'complement'. *Molecular Immunology*, 150, 90-8.
- Zoccali, R. A., Bruno, A., Muscatello, M. R. A. (2015). Efficacy and safety of sertindole in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 35, 286-95.
- Zohar, J., Nutt, D. J., Kupfer, D. J., Moller, H.-J., Yamawaki, S., Spedding, M., Stahl, S. (2014). A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *European Neuropsychopharmacology*, 24, 1005-14.

Esta memoria de tesis fue dada a la imprenta en Murcia el día diecisiete de septiembre de dos mil veintitrés. El santoral del día, entre otros, está bajo la advocación de Santa Hildegarda de Bingen; no podía ser mejor. Mujer, santa, mística arrebatada de visiones proféticas, doctora de la Iglesia Católica, polímata de las que entre otras cosas escribió sobre música, medicina y farmacia. Por otra parte, no esperaba tener que asistir a una pandemia entre todo esto, tanto así que pensé no llegar hasta aquí. Además, el último verano, cuando la ola epidémica amainaba, es el más caluroso de los que viví. Entre la canícula se nota la acción del ser humano en nuestro planeta. Somos capaces de cosas tan dispares. Haber llegado hasta este punto final es reposar; valió la pena, más por lo aprendido que por lo logrado. Gracias, pacientes lectores, por su indulgencia.



La Creación con el universo y el hombre cósmico (von Bingen, 1165)