



## Revisión

## Olanzapina, 26 años: situación actual, conocimientos, actitudes y prácticas de uso entre los psiquiatras españoles

Jairo M. Gonzalez-Diaz<sup>a,b,c</sup> y Miquel Bernardo<sup>a,d,e,f,g,\*</sup><sup>a</sup> Departament de Medicina, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España<sup>b</sup> Centro Rosarista de Salud Mental- CERSAME, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia<sup>c</sup> Servicio de Consulta Externa, Clínica Nuestra Señora de la Paz, Bogotá, Colombia<sup>d</sup> Barcelona Clínic Schizophrenia Unit (BCSU), Neuroscience Institute, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España<sup>e</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España<sup>f</sup> Institute of Neurosciences (UBNeuro), Universidad de Barcelona, Barcelona, España<sup>g</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 21 de diciembre de 2022

Aceptado el 22 de diciembre de 2022

## Palabras clave:

Psicosis  
Esquizofrenia  
Antipsicóticos  
Olanzapina  
España

## Keywords:

Psychosis  
Schizophrenia  
Antipsychotics  
Olanzapine  
Spain

## RESUMEN

Olanzapina es un antipsicótico atípico comercializado en Europa desde finales de 1996, que continúa siendo uno de los principios activos más ampliamente utilizados en la actualidad en el territorio español. Sin embargo, su elevada tasa de eventos adversos metabólicos y su uso en algunos escenarios clínicos continúan siendo motivo de controversia. El objetivo de este estudio fue explorar los conocimientos, actitudes y prácticas del uso de este medicamento entre psiquiatras españoles. Se diseñó y distribuyó un cuestionario autodilucidado en el que se exploraron algunos aspectos posológicos en la práctica clínica, la experiencia y las tendencias de uso en distintos contextos y expectativas a futuro. Se tabularon los datos y se realizó un análisis descriptivo. Se obtuvieron respuestas de 129 psiquiatras en ejercicio de todo el territorio español, con una edad promedio de 45,46 años ( $SD = 9,57$ ) y una razón mujer:hombre de 1,04:1. Tras más de 25 años en el mercado, olanzapina continúa siendo un antipsicótico ampliamente usado en distintos escenarios clínicos en la esquizofrenia y otros trastornos mentales (preferiblemente a dosis entre 5 y 10 mg/día). Los psiquiatras españoles están familiarizados con la necesidad de establecer estrategias farmacológicas y no farmacológicas para el control metabólico de quienes usan este medicamento.

© 2022 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Olanzapina, 26 years old: Current situation, knowledge, attitudes and practices of use among Spanish psychiatrists

## ABSTRACT

Olanzapine, a second-generation antipsychotic marketed in Europe since late 1996, continues to be one of the most widely used molecules in Spain today. However, its high rate of adverse metabolic events and its use in some clinical settings are still controversial. The objective of this study was to explore the knowledge, attitudes, and practices of use of this medication among Spanish psychiatrists. A self-filled questionnaire was designed and distributed. Dosage, experience, and trends of use in different contexts were explored, as well as future expectations. Data were tabulated and a descriptive analysis was performed. 129 practicing psychiatrists throughout the Spanish territory participated in the study, with an average age of 45.46 years ( $SD = 9.57$ ) and a female: male ratio of 1.04:1. After more than 25 years on the market, Olanzapine continues to be an antipsychotic widely used in different clinical settings, both in Schizophrenia and other mental disorders (preferably at doses between 5 and 10 mg/day). Spanish psychiatrists are familiar with the need to establish pharmacological and non-pharmacological strategies for the metabolic control of patients using this drug.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

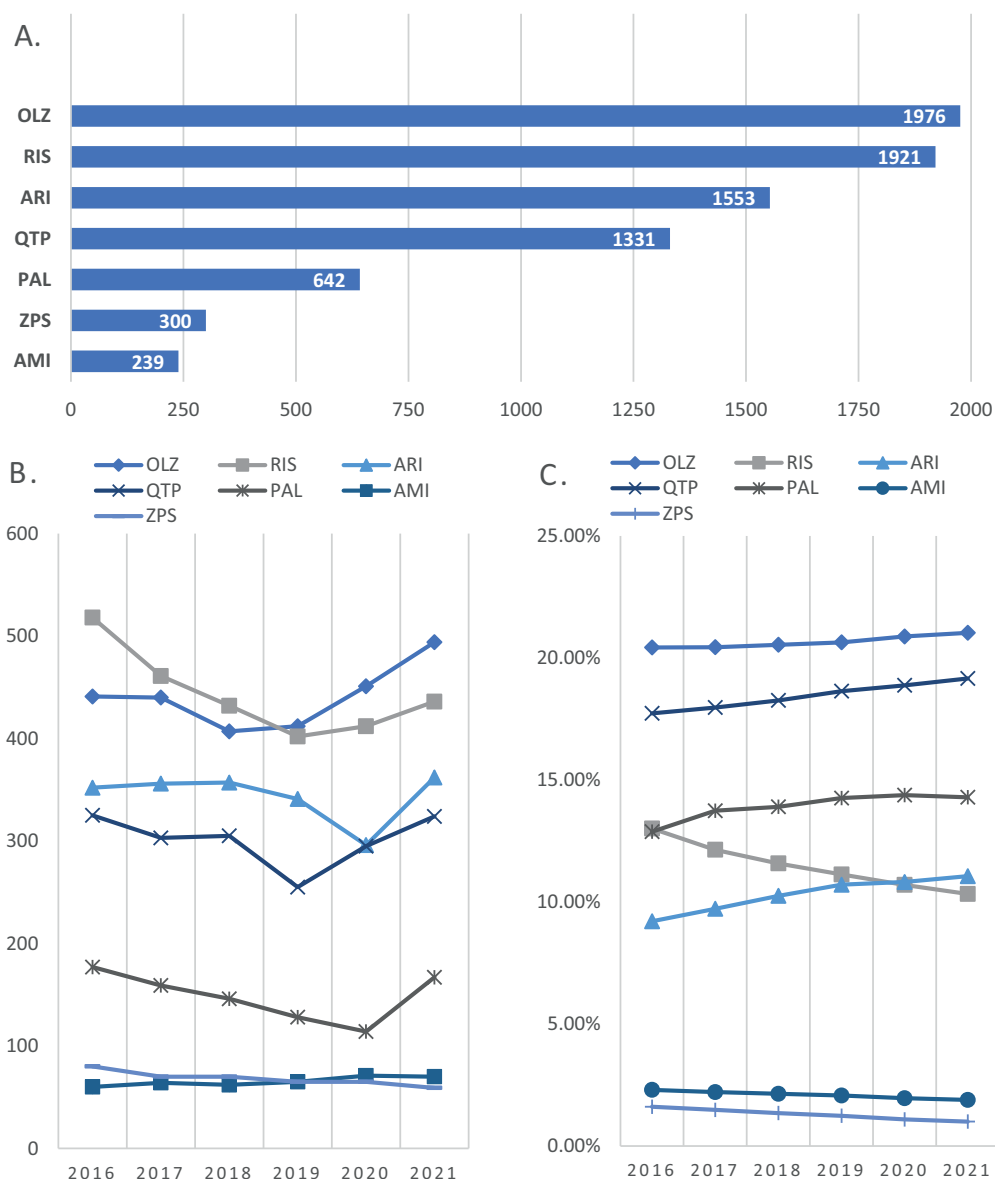
Correo electrónico: [bernardo@clinic.cat](mailto:bernardo@clinic.cat) (M. Bernardo).

**Introducción**

Olanzapina es un antipsicótico atípico cuyo desarrollo fue impulsado por la búsqueda de compuestos similares a clozapina, fue aprobada para su uso en la esquizofrenia en Europa hacia finales de 1996<sup>1-3</sup>. Desde entonces, se ha convertido en uno de los principios activos más ampliamente utilizados y permanece plenamente vigente en la actualidad, incluso para otros diagnósticos como el trastorno afectivo bipolar y la depresión resistente (en combinación con fluoxetina)<sup>4-6</sup>. Su mecanismo de acción se explica por su elevada afinidad por receptores dopaminérgicos (D1, D2 y D4) y serotoninérgicos (5-HT2A y 5HT2C), así como por receptores de histamina H1, alfa-adrenérgicos y muscarínicos<sup>3,6</sup>. Igualmente, modula los receptores NMDA, aunque de manera indirecta<sup>3</sup>.

Múltiples metaanálisis han confirmado su eficacia y su bajo potencial de generar síntomas extrapiramidales en comparación con

otros antipsicóticos, así como su tendencia a generar efectos adversos metabólicos y ganancia de peso<sup>7-10</sup>. Poco después de su lanzamiento, olanzapina rápidamente pasó a ser uno de los antipsicóticos más ampliamente prescritos, hasta que a inicios de los años 2000 sus efectos metabólicos y la aparición de otras moléculas con menor impacto a este nivel conllevaron a una disminución progresiva en su uso<sup>4</sup>. Aun así, hasta 2014 olanzapina continuó siendo el tercer antipsicótico más prescrito en el mundo<sup>11</sup>. De hecho, en los últimos 5 años olanzapina ha sido el antipsicótico con más publicaciones en Pubmed y el antipsicótico más formulado en España<sup>12</sup> (fig. 1). En este sentido, el consenso entre los profesionales va más allá de su eficacia y requiere una monitorización que asegure su tolerancia, así como evaluar su sinergia con otras estrategias farmacológicas y no farmacológicas para optimizar el tratamiento. El objetivo del presente estudio fue conocer los conocimientos, actitudes y prácticas de uso de olanzapina de los psiquiatras de España.



**Figura 1.** A) Total de publicaciones en Pubmed sobre antipsicóticos atípicos seleccionados (2016-2021); B) Tendencia de publicaciones anuales en Pubmed sobre antipsicóticos atípicos seleccionados (2016-2021); C) Antipsicóticos atípicos más consumidos en España 2016-2021 (%DHD) según datos del Observatorio de uso de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AMI: amisulpride; ARI: aripiprazol; DHD: Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes por día; OLZ: olanzapina; PAL: paliperidona; QTP: quetiapina; RIS: risperidona; ZPS: ziprasidona.

## Métodos

Este estudio transversal basado en un cuestionario autodilucidado, se realizó mediante un método de muestreo a conveniencia entre mayo y septiembre de 2022. Se solicitó la participación en el estudio a los psiquiatras que estuvieran trabajando en el territorio español. Los criterios de inclusión fueron: a) médicos en ejercicio con especialidad en psiquiatría, b) dispuestos a participar en el estudio y c) dispuestos a responder la encuesta online. Los psiquiatras en formación (residentes) fueron excluidos del estudio. Todos los cuestionarios fueron distribuidos vía correo electrónico y se solicitó a los participantes que respondieran de inmediato. La muestra estuvo conformada por 129 psiquiatras en ejercicio, correspondiente a un error de muestreo de  $\pm 8,80\%$  bajo los supuestos de un universo de estudio infinito de máxima heterogeneidad ( $P=Q=50\%$ ) y un nivel de confianza del 95,5%.

El cuestionario contiene 21 preguntas de selección múltiple. A los sujetos se les solicitó que marcaran las respuestas que consideraran correctas a cada pregunta y se les dio la opción de redactar un comentario libre si lo consideraban pertinente. Seis preguntas exploraban algunos aspectos posológicos en la práctica clínica, tales como: formas farmacéuticas con mayor utilidad, dosis mínima eficaz, equivalencia entre antipsicóticos y medición rutinaria de niveles séricos. Once preguntas indagaban las tendencias de uso de olanzapina y otros antipsicóticos en situaciones clínicas específicas como: esquizofrenia con respuesta parcial, síntomas negativos, compromiso cognitivo, agitación psicomotriz, población juvenil, primeros episodios psicóticos, enfermedad dual y depresión con respuesta parcial. Tres preguntas exploraban la experiencia y expectativas de uso de estrategias farmacológicas y no farmacológicas para minimizar el impacto metabólico de olanzapina y una pregunta estaba relacionada con las expectativas en el patrón de uso de olanzapina en el futuro.

Los datos fueron depurados y tabulados en Microsoft Excel para el análisis estadístico y posteriormente se realizó un análisis descriptivo de frecuencias absolutas y relativas. Todos los datos generados y analizados durante este estudio se incluyen en este artículo.

## Resultados

Se obtuvieron respuestas de 129 psiquiatras en ejercicio, homogéneamente distribuidos entre 4 regiones del territorio español: centro (Madrid, Castilla La Mancha, Aragón, Murcia), noreste (Cataluña, Valencia, Islas Baleares), noroeste (Galicia, País Vasco, Navarra y Castilla y León) y sur (Extremadura, Andalucía, Canarias). La edad mostró una distribución normal, con una edad promedio de 45,46 años ( $SD=9,57$ ) y ambos géneros estaban equitativamente representados, con una razón mujer:hombre de 1,04:1. Las características sociodemográficas de la muestra se encuentran reportadas en la [tabla 1](#).

En primer lugar, se invitó a los participantes a describir las 4 presentaciones de olanzapina que consideran de mayor utilidad clínica,

encontrando que el comprimido bucodispersable de 10 o 5 mg es la opción preferida ([fig. 2](#)). En este sentido, para el 60% de los encuestados la dosis mínima eficaz de olanzapina fluctúa entre 5 y 10 mg/día, el 25% considera que se encuentra entre 2,5 y 5 mg/día, el 14% entre 10 y 15 mg/día y solo el 2% a dosis entre 15 y 20 mg/día. Estas respuestas se contrastaron con los hallazgos de los metaanálisis de Leucht et al.<sup>13,14</sup>, que plantean que la dosis mínima de olanzapina es de 7,5 mg y que 1 mg de olanzapina equivale a 0,4 mg de risperidona. Respecto a la dosis mínima eficaz, el 57% de los encuestados considera que esta es de 7,5 mg/día, el 19% lo considera así solo para el debut de esquizofrenia y el 24% no está de acuerdo en ninguno de los 2 casos. Asimismo, respecto a la equivalencia entre olanzapina y risperidona, el 58% de los encuestados considera que la relación 1:0,4 mg es adecuada solo en el debut de la esquizofrenia, el 26% en cualquier momento de la enfermedad y el 18% en ninguna de las situaciones planteadas. Ante esta variabilidad la medición de niveles séricos podría brindar mayor homogeneidad en la dosificación apropiada, aunque solo el 7% de los psiquiatras utiliza esta ayuda diagnóstica en la actualidad. No obstante, el 78% considera que la determinación de niveles podría revestir cierta utilidad en el futuro de la práctica clínica.

En los pacientes con esquizofrenia que presenten respuesta parcial al tratamiento, la decisión clínica en primera intención una vez ajustadas las dosis es combinar 2 grupos farmacológicos para el 40% de los encuestados, cambiar de grupo farmacológico para el 36%, cambiar de medicamento dentro del mismo grupo farmacológico para el 14% y rotar a clozapina para el 10%. Ante la posibilidad de evitar la politerapia en este contexto, el 34% de los participantes considera emplear olanzapina a dosis altas, el 32% cambiar a inyectables de larga duración (ILD), el 25% rotar a clozapina y el 9% emplear otras estrategias farmacológicas. En el caso de emplear combinaciones terapéuticas en los pacientes refractarios, el 68% de los psiquiatras considera que la asociación de olanzapina e ILD podría ser una alternativa efectiva (en contraste con el 31% que lo considera una opción solo en casos especiales y el 1% que no lo considera una opción clínicamente válida). La combinación con terapia electroconvulsiva (TEC) muestra un patrón similar: para el 53% de los psiquiatras es una alternativa efectiva, para el 45% es útil solo en casos especiales y el 2% no lo considera una opción clínicamente válida.

Con respecto a la utilidad de olanzapina en síntomas negativos, el 82% de los encuestados considera que los antipsicóticos similares a clozapina (como olanzapina) pueden ser más efectivos y el 47% considera que los ILD son mejor opción, mientras que hay consenso (88%) en que los antipsicóticos de segunda generación muestran un perfil de eficacia diferente ante los síntomas negativos. Asimismo, el 85% de los participantes considera que la evidencia respecto a la utilidad de olanzapina en función cognitiva es relevante en determinadas poblaciones de pacientes con compromiso cognitivo y el 16% en las personas con deterioro cognitivo, solo el 11% considera que esto no es clínicamente significativo. Por su parte, el uso de olanzapina intramuscular en los pacientes con agitación psicomotriz es similar a haloperidol intramuscular (57 y 58%, respectivamente), benzodiazepinas intramusculares u otras opciones farmacológicas son preferidas por un 17% de los encuestados.

Para el 58% de los participantes la primera opción terapéutica en población juvenil está dada por el uso de clozapina, molindona, olanzapina o risperidona, en contraste con el 32% que considera usar nuevos tratamientos como lurasidona o cariprazina y el 10% que propone combinar tratamientos. Asimismo, el 74% considera que olanzapina es una opción de primera línea en primer episodio psicótico y el 19% lo considera de segunda línea, el 8% restante lo considera una opción solo en situaciones especiales. Por otro lado, el 62% de los psiquiatras considera que olanzapina ofrece expectativas en respuesta terapéutica en los pacientes con diagnóstico dual de esquizofrenia y consumo regular de sustancias, seguido de paliperidona en el 30% y clozapina en el 16%; el 11% de los encuestados prefiere otras opciones en este grupo de pacientes. Por su parte, la opción preferida para la potenciación con antipsicóticos en la depresión mayor con respuesta

**Tabla 1**

Características sociodemográficas de la muestra

	Media	SD
Edad (años)	45,46	9,57
Género	n	%
Femenino	66	51,16
Masculino	63	48,84
Región <sup>a</sup>	n	%
Centro	30	23,26
Noreste	31	24,03
Noroeste	31	24,03
Sur	37	28,68

n: número de observaciones; SD: desviación estándar.

<sup>a</sup> Regiones: centro (Madrid, Castilla La Mancha, Aragón, Murcia), noreste (Cataluña, Valencia, Islas Baleares), noroeste (Galicia, País Vasco, Navarra y Castilla y León) y sur (Extremadura, Andalucía, Canarias).

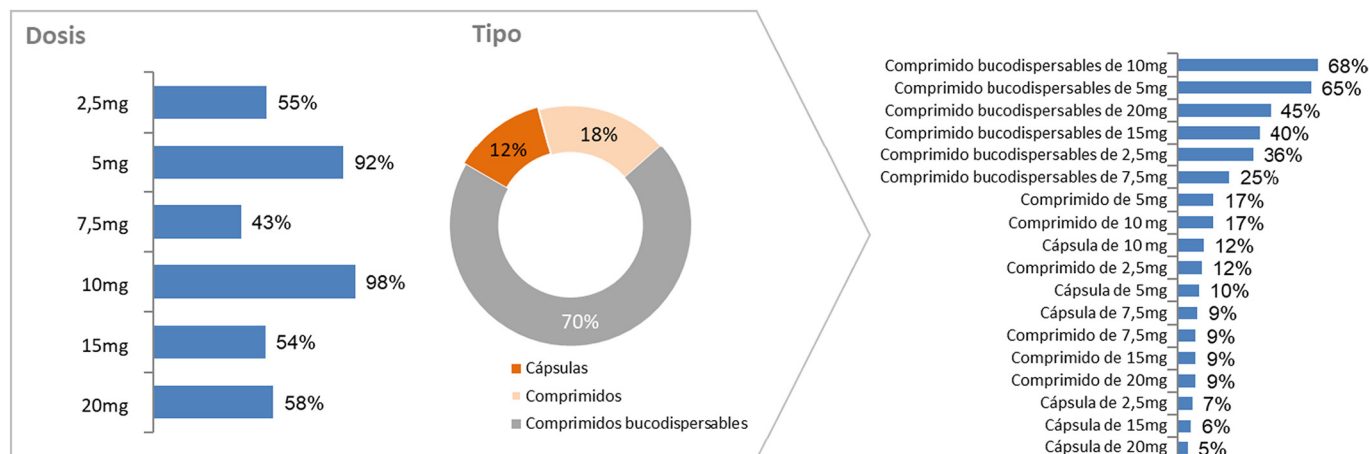


Figura 2. Presentaciones de olanzapina con mayor percepción de utilidad clínica en España.

parcial al tratamiento está dada por aripiprazol (68%), seguido por olanzapina (54%) y lurasidona (29%); el 2% de los encuestados prefiere otras opciones en este grupo de pacientes.

El 42% de los encuestados opina que las modificaciones en el estilo de vida de los pacientes con esquizofrenia son factibles. En este sentido, el 57% asegura que requieren entrenamiento por equipos de salud mental y el 30% considera que deben realizarse en otros dispositivos paralelos a los de salud mental. El 78% de los psiquiatras encuestados han utilizado alguna estrategia farmacológica conjunta con olanzapina para mitigar el incremento de peso, principalmente topiramato (74%), metformina (16%) y, en menor medida, samidorfan (2%). A pesar de esta significativa minoría de psiquiatras que han empleado samidorfan, el 88% planea incorporar esta estrategia farmacológica en el futuro, mientras el 11% no cree que la utilizará, pues percibe que no aportará valor para su práctica clínica.

En este contexto y dadas las perspectivas actuales, el 69% de los encuestados considera que el patrón de uso de olanzapina se va a mantener sin mayores cambios en el futuro, mientras que el 22% espera que se incremente y el 9% presume que disminuirá.

## Discusión

Los hallazgos de este estudio transversal muestran que los conocimientos, actitudes y prácticas de uso de olanzapina de los psiquiatras españoles comparten algunas similitudes con la evidencia actual, aunque mantienen algunas diferencias interesantes. En primer lugar, la dosis mínima eficaz para olanzapina en la práctica clínica habitual fluctúa en un rango entre 5 y 10 mg/día y la presentación más utilizada es en comprimidos bucodispersables. En este sentido, hay un acuerdo mayoritario en que 7,5 mg/día de olanzapina constituyen la dosis mínima según lo sugerido por Leucht et al., aunque la equivalencia olanzapina-risperidona de 1 mg = 0,4 mg solo es percibida como tal en fases tempranas de la esquizofrenia<sup>13,14</sup>. La monitorización sérica de niveles de olanzapina podría solventar estas discrepancias y existe una consideración mayoritaria en que esta ayuda diagnóstica será útil en el futuro, aunque no se utiliza en la actualidad.

Se ha señalado que las tasas de adherencia en el tratamiento a largo plazo con olanzapina y el bienestar subjetivo de los pacientes es mayor que con otros antipsicóticos<sup>3</sup>. Sin embargo, no existe una opción mayoritaria para establecer un esquema monoterápico en los pacientes crónicos con respuesta incompleta antes de pasarlo a politerapia: un tercio de los encuestados prefiere olanzapina a dosis altas, otro tercio ILD y una cuarta parte clozapina. Así, aunque las guías clínicas insisten en recomendar el tratamiento en monoterapia para esquizofrenia, en la práctica, la asociación de antipsicóticos constituye una estrategia muy frecuente<sup>15,16</sup>. En esta muestra se encontró que para los pacientes con respuesta parcial no existe una estrategia mayoritaria: cambiar de

grupo farmacológico y combinar 2 grupos farmacológicos son las alternativas más empleadas.

Varios estudios naturalísticos han reportado que la asociación de clozapina con ILD o TEC puede ser beneficiosa en los pacientes con esquizofrenia ultrarresistente<sup>17,18</sup>, lo cual se corrobora en nuestra muestra, pues prácticamente la totalidad de los participantes las consideran opciones válidas. Igualmente, la asociación de olanzapina con ILD o con TEC se considera como una alternativa efectiva de forma mayoritaria.

Algunos autores han sugerido que, en comparación con otros antipsicóticos, olanzapina tiene resultados benéficos relativos sobre los síntomas negativos<sup>19,20</sup>. Probablemente por cuenta de sus similitudes con clozapina, existe un acuerdo mayoritario en que antipsicóticos como olanzapina son más efectivos para este grupo de síntomas y que existe un perfil diferencial entre los antipsicóticos de segunda generación frente a los síntomas negativos<sup>19</sup>. Sin embargo, no existe un acuerdo mayoritario sobre si los ILD son la mejor opción, lo cual podría estar eventualmente relacionado con la percepción de que los fármacos disponibles en esta presentación (como risperidona) podrían dar lugar a síntomas negativos secundarios<sup>21,22</sup>. Aunque no se exploraron las perspectivas con respecto a olanzapina inyectable de larga duración en este estudio, Dilla et al. han propuesto que esta presentación es una alternativa más eficaz y menos costosa que otros ILD (como risperidona) en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia en el ámbito español<sup>23</sup>, aunque su uso puede verse disminuido en la práctica clínica rutinaria ante los reportes de síndrome de delirium/sedación postinyección<sup>24-26</sup>. Por otra parte, los psiquiatras encuestados consideran clínicamente relevantes los hallazgos que sugieren que olanzapina tiene mejores desenlaces en velocidad de procesamiento y memoria de trabajo frente a otros antipsicóticos<sup>27</sup>.

Cerca de 6 de cada 10 psiquiatras utilizan haloperidol y/u olanzapina intramuscular en los pacientes agitados con diagnóstico de esquizofrenia, lo cual concuerda con lo reportado con la literatura sobre su mayor eficacia en comparación con el placebo para agitación aguda incluso 24 horas después<sup>28,29</sup>. Olanzapina resultó ser el producto con mejores expectativas en los pacientes con diagnóstico dual de esquizofrenia y consumo regular de sustancias. Un metaanálisis reciente sugiere que olanzapina, clozapina y risperidona son más eficaces para la reducción de síntomas psicóticos en los pacientes que consumen sustancias (principalmente cannabis y cocaína) en comparación con otros fármacos<sup>9</sup>. Asimismo, en otros países como Italia, los psiquiatras también consideran que olanzapina es una de las 3 opciones más apropiadas en los pacientes con enfermedad dual<sup>30,31</sup>. Como estrategia de potenciación en depresión mayor con respuesta parcial, por su parte, los psiquiatras encuestados prefieren otras opciones como aripiprazol, lo cual también está alineado con la evidencia contemporánea<sup>32</sup> y las guías de práctica clínica vigentes en España<sup>33</sup>.



16. Hardy KV, Ballon JS, Noordsy DL, Adelsheim S. Intervening early in psychosis: a team approach. Washington D.C.: American Psychiatric Pub; 2019;187-210.
17. Bioque M, Parellada E, García-Rizo C, Amoretti S, Fortea A, Oriolo G, et al. Clozapine and paliperidone palmitate antipsychotic combination in treatment-resistant schizophrenia and other psychotic disorders: A retrospective 6-month mirror-image study. *Eur Psychiatry*. 2020;63(1):1-7.
18. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):52-8.
19. Kantrowitz JT. Managing negative symptoms of schizophrenia: how far have we come? *CNS Drugs*. 2017;31(5):373-88.
20. Novick D, Montgomery W, Treuer T, Moneta MV, Haro JM. Real-world effectiveness of antipsychotics for the treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Pharmacopsychiatry*. 2017;50(2):56-63.
21. Shoja Shafiq S, Gilanipoor M. A comparative study between olanzapine and risperidone in the management of schizophrenia. *Schizophr Res Treat*. 2014;2014:1-5.
22. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(7):625-39.
23. Dilla T, Miller J, O'Donohoe P, Álvarez M, Sacristán JA, Happich M, et al. Long-acting olanzapine versus long-acting risperidone for schizophrenia in Spain - a cost-effectiveness comparison. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):298.
24. Duran-Sindre SF, Grasa-Bello E, Corripio-Collado I, Sauras-Quetcuti RB, Keymer-Gausset A, Roldán-Bejarano A, et al. Caso clínico olanzapine long-acting post-injection syndrome: a case report and brief review. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013;41(1):60-2.
25. Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Díaz-Marsá M, et al. Long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia in Spain. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019;12(2):92-105.
26. Meyers KJ, Upadhyaya HP, Landry JL, Chhabra-Khanna R, Falk DM, Seetharama Rao B, et al. Postinjection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia receiving olanzapine long-acting injection: results from a large observational study. *BJPsych open*. 2017;3(4):186-92.
27. Baldez DP, Biazus TB, Rabelo-da-Ponte FD, Nogaro GP, Martins DS, Kunz M, et al. The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;126:265-75.
28. Paris G, Bighelli I, Deste G, Sifias S, Schneider-Thoma J, Zhu Y, et al. Short-acting intramuscular second-generation antipsychotic drugs for acutely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and network meta-analysis. *Schizophr Res*. 2021;229:3-11.
29. Wright P, Birkett M, David SR, Meehan K, Ferchland I, Alaka KJ, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001;158(7):1149-51.
30. Corbo M, Martinotti G, Aguglia A, Salvi V, Amerio A, Calò S, et al. Long-acting second-generation and oral antipsychotics for substance use disorders and psychotic symptoms: prescribing attitudes among Italian psychiatrists. *Perspect Psychiatr Care*. 2021;57(4):1700-6.
31. Clerici M, de Bartolomeis A, De Filippis S, Ducci G, Maremmanni I, Martinotti G, et al. Patterns of management of patients with dual disorder (psychosis) in Italy: a survey of psychiatrists and other physicians focusing on clinical practice. *Front psychiatry*. 2018;9:575.
32. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;302:385-400.
33. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto [Internet]. [Consultado 10 dic 2022]. Disponible en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2020/10/gpc\\_534\\_depresion\\_adulto\\_avaliat\\_compl\\_caduc.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2020/10/gpc_534_depresion_adulto_avaliat_compl_caduc.pdf).
34. Yee CS, Bahji A, Lolic M, Vazquez GH, Baldessarini RJ. Comparative efficacy and tolerability of antipsychotics for juvenile psychotic disorders: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42(2):198-208.
35. Gómez-Revuelta M, Pelayo-Terán JM, Juncal-Ruiz M, Vázquez-Bourgon J, Suárez-Pinilla P, Romero-Jiménez R, et al. Antipsychotic treatment effectiveness in first episode of psychosis: PAFIP 3-year follow-up randomized clinical trials comparing haloperidol, olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23(4):217-29.
36. Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, Ramirez-Bonilla M, Martínez-García O, Pardo-García G, et al. Effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine in the treatment of first-episode non-affective psychosis: Results of a randomized, flexible-dose, open-label 1-year follow-up comparison. *J Psychopharmacol*. 2011;25(6):744-54.
37. Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, Caseiro O, Martínez-García O, Pardo G, et al. Relapse prevention and remission attainment in first-episode non-affective psychosis. A randomized, controlled 1-year follow-up comparison of haloperidol, risperidone and olanzapine. *J Psychiatr Res*. 2011;45(6):763-9.
38. Bioque M, Llerena A, Cabrera B, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, et al. A pharmacovigilance study in first episode of psychosis: psychopharmacological interventions and safety profiles in the PEPs Project. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(4):1-10.
39. Keating D, McWilliams S, Boland F, Doyle R, Behan C, Strawbridge J, et al. Prescribing pattern of antipsychotic medication for first-episode psychosis: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(1), e040387.
40. Vancampfort D, Firth J, Correll CU, Solmi M, Siskind D, De Hert M, et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry*. 2019;18(1):53-66.
41. Fiorillo A, Barlati S, Bellomo A, Corrivetti G, Nicolò G, Sampogna G, et al. The role of shared decision-making in improving adherence to pharmacological treatments in patients with schizophrenia: a clinical review. *Ann General Psychiatry*. 2020;19(1):43.
42. Moncrieff J, Cohen D, Mason JP. The subjective experience of taking antipsychotic medication: a content analysis of Internet data. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120(2):102-11.
43. Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G, Venables J, Onwumere J, Messas G, et al. The lived experience of psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. *World Psychiatry*. 2022;21(2):168-88.
44. Strejilevich SA, Camino S, Caravotta P, Valerio M, Godoy A, Gordon C, et al. Subjective response to antipsychotics in bipolar disorders: A review of a neglected area. *Eur Psychiatry*. 2019;62:45-9.
45. García-Cabeza I, Gómez JC, Sacristán JA, Edgell E, González de Chavez M. Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study). *BMC Psychiatry*. 2001;1:7.