

Quetiapina vs. Olanzapina. Usos comparados: ¿en qué se asemejan y en qué se diferencian?

DANIEL SOTELO
SEBASTIÁN CAMINO



CALIDAD INTERNACIONAL
EN MEDICAMENTOS

KENANTIS

QUETIAPINA 25 | 100 | 200

EL ANTIPSICOTICO ATIPICO
DE PROBADA EFICACIA



CON BIOEQUIVALENCIA FDA



CALIDAD INTERNACIONAL
EN MEDICAMENTOS



CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	3
OLANZAPINA Y QUETIAPINA, PERFILES FARMACOLÓGICOS Y RELEVANCIA CLÍNICA	4
ESQUIZOFRENIA	5
OLANZAPINA Y QUETIAPINA EN TRASTORNOS BIPOLARES	6
TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (TDM)	10
OTROS USOS DE QUETIAPINA Y OLANZAPINA	11
CONCLUSIONES	13
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales por lo que se deslinda a Laboratorios Lepetit S.A de toda responsabilidad al respecto.

Coordinación de edición: Lic. Carolina Pangas - editorial@polemos.com.ar
Diseño y diagramación: D.I. Pilar Diez - mdpdiez@gmail.com

QUETIAPINA VS. OLANZAPINA. USOS COMPARADOS: ¿EN QUÉ SE ASEMEJAN Y EN QUÉ SE DIFERENCIAN?

Daniel Sotelo

Médico Psiquiatra, Magister en Psiconeurofarmacología.
Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP).

Sebastián Camino

Médico Psiquiatra, Médico Legista.
Jefe de Sección, Servicio de Emergencia,
Hospital "Braulio A. Moyano".
ÁREA- Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo.
Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP).

1. Introducción

El trastorno bipolar y la esquizofrenia representan patologías psiquiátricas de curso crónico, asociadas a discapacidad, elevación de la morbilidad, la mortalidad y disminución de la expectativa y la calidad de vida de los pacientes que la padecen (Carpenter y Koenig, 2008; Kahnet al., 2015; Whiteford, et al., 2015; Blanco et al., 2017; Hjorthøj et al., 2017; Nierenberg et al., 2023), por lo que la instauración de tratamientos efectivos resulta indispensable. Los antipsicóticos de segunda generación (ASG) componen el pilar del tratamiento en ambas condiciones. El análisis de la evidencia acumulada en las últimas décadas coloca a olanzapina y quetiapina como opciones de primera línea, por lo tanto, el conocimiento sobre los aspectos farmacológicos y las indicaciones clínicas de estos compuestos es necesario para el abordaje de los pacientes con estos cuadros.

1.1. Desarrollo de los antipsicóticos. Primeros usos en esquizofrenia

La introducción de la clorpromazina en 1952 inauguró un nuevo tiempo en la terapéutica de las personas que padecen patologías psiquiátricas severas. La eficacia de estos agentes antipsicóticos generó progresos inéditos que resultaron fundamentales para la desinstitutionalización de pacientes crónicamente internados y el avance de la psiquiatría comunitaria (Carpenter y Davis, 2012). En la misma dirección, la incorporación de los ASG, a principio de la década del 90, marcó el comienzo de un enfoque de tratamiento centrado en el paciente, cuyos ejes son: funcionamiento psicosocial, calidad de vida y recuperación (Hippius, 1999; Solmi et al., 2017). La definición de atípicos, como también se denomina a los ASG, se basa en la menor probabilidad de producir síntomas extrapiramidales, discinesia tardía y elevación de la prolactina, en dosis donde son efectivos para el control de los síntomas psicóticos, perteneciendo a este grupo moléculas con diferentes mecanismos de acción (Meltzer, 2004; Remington et al., 2021). Estos nuevos fármacos, entre los que se encuentran olanzapina y quetiapina, presentan mayor seguridad, tolerabilidad y muestran

un mejor perfil que los antipsicóticos de primera generación (APG) sobre los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, los cuales constituyen los dominios más ligados a los resultados de la patología (Carpenter y Koenig, 2008; Meltzer, 2013; Kusumi, et al., 2015; Solmi, 2017; Loch, 2018; Grinchii et al., 2020).

1.2. Inicio de la utilización de los ASG en el tratamiento del trastorno bipolar

La utilización de los ASG en pacientes que padecen esquizofrenia expuso su potencial efecto sobre sus manifestaciones afectivas, por lo que paulatinamente comenzaron a ser indicados, asociados o en monoterapia, en los trastornos del estado de ánimo, independientemente de la presencia de síntomas psicóticos (Grinchii et al., 2020). La observación y el uso empírico dio luego lugar a la evidencia de efectividad en diversos ensayos clínicos. La expansión del uso de ASG en las diferentes fases del trastorno bipolar comenzó a partir de las aprobaciones derivadas de estos trabajos. La primera aprobación de FDA fue para olanzapina, en el año 2000, siendo el primer ASG que la obtuvo para su uso en este cuadro (López Muñoz et al., 2018). Previo a ello, y exceptuado el litio y algunos anticonvulsivantes, la clorpromazina había recibido por FDA idéntica autorización en 1973 (Cookson et al., 1981); sin embargo, su uso se vio restringido por su mala tolerabilidad (López Muñoz et al., 2018). Posteriormente, fue autorizada para depresión bipolar en 2003 (en combinación con fluoxetina). Mientras que quetiapina lo fue, respectivamente, en 2004, 2007 y 2008 para manía, mantenimiento y depresión bipolar (López Muñoz et al., 2018). Olanzapina y quetiapina son pilares fundacionales en la terapéutica del trastorno bipolar. Olanzapina fue el primer ASG que fue aprobado para utilizar en TB, específicamente para tratamiento de la manía aguda y quetiapina el primer tratamiento en monoterapia para el manejo de la depresión bipolar. Además, quetiapina es el único tratamiento que exhibe en monoterapia un primer nivel de evidencia y aprobación para su uso en las tres fases del tratamiento del TB, es decir, mantenimiento, manía y depresión.

2. Olanzapina y quetiapina, perfiles farmacológicos y relevancia clínica

Dentro del grupo de los ASG existen fármacos de diferente estructura química y características farmacodinámicas. En el caso de olanzapina y quetiapina estas características tienen más similitudes que diferencias. Ambas presentan una estructura química familiar (Stip, 2000) y comparten, como parte de su mecanismo de acción, un antagonismo sobre el receptor $5HT_{2A}$ relativamente más potente que el antagonismo D_2 (Meltzer, 2004; Remington et al., 2021). Ambas moléculas se comportan, además, como antagonistas de receptores muscarínicos, histamínicos, alfa adrenérgicos y son moduladores de otros receptores serotoninérgicos diferentes al $5HT_{2A}$. Olanzapina presenta elevada afinidad sobre D_1 , D_3 y D_4 mientras que quetiapina podría incluir un mecanismo de inhibición de la recaptura de noradrenalina y afinidad muy baja por D_1 y α_2 (Bymaster et al., 1999; Mauri et al., 2018). Si bien estas características farmacodinámicas pueden relacionarse con las cualidades clínicas, gran parte de los mecanismos que subyacen a los efectos terapéuticos continúan siendo desconocidos en gran medida (Aringhieri et al., 2018).

2.1. Olanzapina

Olanzapina tiene, luego de su administración oral, una biodisponibilidad del 60 %, debido al metabolismo de primer paso hepático, logrando concentraciones máximas en 6 horas, teniendo una vida media de 33 (Callaghan et al., 1999). Sus vías metabólicas principales son la glucuronidación directa y la oxidación a través del sistema de citocromos P450 (CYP1A2 y en menor medida CYP2D6) no provocando inhibición sobre este sistema (Mauri et al., 2018) y a través de la enzima mono oxigenasa que contiene flavina, una ruta que no implica enzimas CYP450 (Sheehan et al., 2010).

Las interacciones de relevancia pueden darse a nivel del CYP1A2 donde los inductores como tabaco, fenitoína o carbamazepina pueden disminuir los niveles de olanzapina, mientras que los inhibidores como la fluvoxamina podrían elevarlos (Sheehan et al., 2010; Mauri et al., 2018). Se excreta principalmente en orina y no se ne-

cesita ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal (Sheehan et al., 2010). Además de su presentación oral tradicional, olanzapina tiene comprimidos orales de disolución inmediata (Mauri et al., 2018). Olanzapina cuenta adicionalmente, con formas farmacéuticas de uso parenteral. El preparado para uso intramuscular, de acción rápida, es indicado para pacientes con agitación, en dosis de 10 mg por inyección, hasta 30 mg/día (Wright et al., 2003; Lindenmayer, 2010) y como antipsicótico de larga duración para pacientes con esquizofrenia, que permite una administración del fármaco con una frecuencia de entre 2 a 4 semanas en un rango de dosis de 150 a 300 mg (Mitchell et al., 2013; de Filippis et al., 2021).

2.2. Quetiapina

Quetiapina tiene disponible solo la vía oral para su administración con comprimidos recubiertos de liberación simple y de liberación extendida (XR). En ambos casos se absorbe en un 70 % de forma rápida alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en $1^{1/2}$ hora para la liberación simple y 6 hs en la forma XR (Mauri et al., 2018). El perfil farmacocinético de quetiapina XR no difiere del de la formulación de liberación simple una vez absorbido y distribuido (Thyrum et al., 1996). Si bien los comprimidos XR realizan una liberación más lenta del fármaco, la dosis total para una administración diaria de XR o dos veces por día para la liberación simple no difieren, en dosis equivalentes (Thyrum et al., 1996). La principal vía de eliminación de quetiapina es un extenso metabolismo hepático previo a la excreción renal (DeVane et al., 2001). A partir de esos procesos se generan, al menos, 11 metabolitos, siendo el principal la norquetiapina que posee actividad por receptores M_1 y actividad farmacológica, aunque es improbable que intervenga en su efecto terapéutico (Sheehan et al., 2010). Las vidas medias de eliminación son de 7 y 12 hs respectivamente para quetiapina y norquetiapina (DeVane et al., 2001). La mayor parte del metabolismo lo realiza el CYP3A4 y en menor medida el CYP2D6 (Mauri et al., 2018), por lo tanto, es necesario tener en cuenta las posibles interacciones con inhibidores e inductores de

estas vías metabólicas. Debido al intenso metabolismo del CYP450 de quetiapina, se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Sheehan et al., 2010).

2.3. Farmacología comparada

Quetiapina y olanzapina son dos ASG con rasgos similares en cuanto a farmacodinámica y farmacocinética. En el primer caso, comparten la predominancia relativa del receptor 5HT_{2A} sobre el antagonismo D₂, lo que se relacionaría con sus cualidades de atipicidad. En estas áreas las posibles diferencias se limitan a que olanzapina presenta afinidad por D₃ y D₄ mientras que quetiapina podría incluir un mecanismo de inhibición de la recaptura de noradrenalina y afinidad por el receptor α₂. Las características farmacocinéticas ofrecen algunas particularidades individuales de interés clínico, dentro de un contexto de semejanza en absorción, distribución, metabolismo y excreción. En ambos casos el sistema de citocromos es el mecanismo relevante, aunque no el único. Ambas tienen un pequeño metabolismo a través de CYP2D6 y las diferencias ocurren en la vía principal, que es CYP 3A4 para quetiapina y CYP 1A2 para olanzapina. En ambos casos será necesario observar posibles interacciones con inhibidores o inductores de esas enzimas. El metabolismo hepático al que debe ser sometida quetiapina es de mayor magnitud, por lo que requiere disminución de la dosis en caso de insuficiencia hepática.

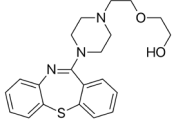
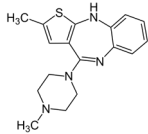
Existen diferencias en las vías de administración. La formulación XR de quetiapina puede ser administrada una vez al día, pero para los comprimidos de liberación inmediata se requieren dos tomas. Olanzapina vía oral se administra una vez al día. Para este fármaco existen opciones de administración intramuscular, en ampollas de liberación inmediata o como antipsicótico de larga duración para ser administrados entre 2 a 4 semanas, aunque ésta última no se encuentra disponible en nuestro país.

3. Esquizofrenia

Los antipsicóticos son la base del tratamiento de la esquizofrenia (Zhang et al., 2013; Barnes et al., 2020). La patología, que se vincula con comorbilidad médica, aumento de la mortalidad prematura y discapacidad (Zhang et al., 2013; Sherzad et al., 2023) requiere diagnóstico temprano y tratamientos efectivos y oportunos (Harvey et al., 2016) con el fin de minimizar el deterioro social y funcional sumado a que la respuesta al tratamiento es mejor en los primeros estadios (Tohen et al., 2000).

Tanto olanzapina como quetiapina se consideran como de primera línea en el tratamiento de la esquizofrenia desde sus estadios iniciales. En tanto ASG, presentan un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad que los antipsicóticos de primera generación; además, es posible que puedan poner en marcha mecanismos moleculares

Farmacología comparada olanzapina – quetiapina

	Estructura química	Metabolismo	Excreción	Vida media	Vías de administración
QTP		Hepático CYP2D6 – 3A4 (+) Requiere ajuste en IH	Renal (+)	7 hs	Oral LI Oral XR
OLZ		Hepático CYP2D6 – 1A2 (+)	Renal (+)	33 hs (#)	Oral Oral buco dispersable IM IM LD(*)

Nota: QTP: Quetiapina; OLZ: Olanzapina; IH: Insuficiencia hepática; (+): Principales, pero no únicos; (#): Promedio; LI: Liberación inmediata; XR: Liberación controlada; IM: Intramuscular; IMLD: Intramuscular larga duración; (*): Presentación no disponible en Argentina.

de neuroprotección (Chen y Nasrallah, 2019). Dado que con ellos la emergencia de síntomas extrapiramidales, deterioro cognitivo y síntomas negativos es menor, lo ideal sería que se prescriban en primer término (Solmi et al., 2017). La elección de una u otra depende de múltiples variables, donde deben intervenir, siempre que sea posible, las preferencias del paciente y las experiencias previas de tratamiento (Barnes et al., 2020; Sherzad et al., 2023).

En principio, debe privilegiarse la monoterapia a dosis bajas, sobre todo si se trata de un primer episodio donde la posibilidad de respuesta parece ser mayor. Para el inicio del tratamiento, se sugieren dosis efectivas en el extremo inferior del rango terapéutico (Barnes et al., 2020). El perfil de efectos adversos es, sin dudas, un valioso determinante (Barnes et al., 2020). Estos efectos pueden reducir el bienestar subjetivo, la adherencia y afectar negativamente los resultados del tratamiento (Fava et al., 2016).

La sedación es un efecto colateral de ambos que, en algunos casos, puede ser un objetivo terapéutico, cuando existen agitación o síntomas conductuales severos durante fases agudas. Olanzapina y quetiapina pueden generar, principalmente al inicio del tratamiento, este efecto que puede ser beneficioso, pero que debe ser evitado en el largo plazo debido a que se asocia al rendimiento cognitivo disminuido, sedentarismo, aumento de peso e insatisfacción con el tratamiento (Solmi et al., 2017). El aumento de peso y los efectos metabólicos son las principales preocupaciones ligadas a estos fármacos (Correll et al., 2015). Los datos comparativos son diversos y complejos; sin embargo, quetiapina tiene un perfil más favorable, provocando menor aumento de peso y consecuencias cardiometabólicas (Asmal et al., 2013; Leucht, 2023). Del mismo modo, las diferencias de eficacia son difíciles de establecer pero olanzapina podría vincularse con mejores resultados (Barnes et al., 2020).

4. Olanzapina y quetiapina en trastornos bipolares

4.1. Tratamiento longitudinal

Al momento actual el abordaje farmacológico continúa siendo el único que ha demostrado efectividad para el tratamiento longitudinal de los pacientes con trastorno bipolar a la hora de prevenir recaídas tanto hacia episodios maníacos, depresivos o mixtos. En este sentido, el recientemente publicado Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares (Cetkovich-Bakmas et al., 2023) ha ubicado en primer nivel de recomendación el tratamiento longitudinal con quetiapina y en segundo nivel de recomendación el tratamiento longitudinal con olanzapina. A continuación, revisaremos la evidencia disponible que sustenta la indicación de ambas moléculas.

Para el caso de quetiapina, su nivel 1 de evidencia (que sostiene el nivel 1 de recomendación) en el tratamiento longitudinal de los trastornos bipolares (Cetkovich-Bakmas et al., 2023) deriva de un estudio de 6 meses de duración con diseño de muestras enriquecidas, en el cual un $n = 2438$ pacientes iniciaron tratamiento con quetiapina para el abordaje de un episodio agudo mixto, maníaco, depresivo bipolar, alcanzando el 50,3 % estabilidad clínica y sosteniéndola durante un lapso de al menos 4 semanas ($n=1226$). Sobre ese total de respondedores, se produjo una aleatorización entre aquellos que continuaron con quetiapina en un rango de dosis entre 300-800 mg/día, otro grupo al cual se le suspendió quetiapina y se le administró litio, y un grupo adicional al cual se le discontinuó quetiapina y administró placebo. Al finalizar el estudio de 104 semanas de duración se evidenció que quetiapina, al igual que litio, incrementan el tiempo hasta que se produce la recurrencia de un episodio tanto depresivo como maníaco, independientemente de las características del episodio agudo en el cual el fármaco es administrado (Weisler et al., 2011). Otro estudio fue realizado con idéntico diseño (muestras enriquecidas), sobre un total de 584 pacientes que alcanzaron la remisión luego de 8 semanas en tratamiento con quetiapina 300-600 mg/día. Los mismos fueron distribuidos de manera aleatoria

a continuar con el fármaco o bien discontinuar el mismo y recibir placebo durante un período de 26-52 semanas. Se evidenció un menor riesgo de recurrencia de episodios depresivos, aunque no así de episodios maníacos, en aquellos que continuaron con quetiapina tanto en pacientes con trastorno bipolar tipo I como II (Young, 2012). Finalmente, estos estudios han sido incluidos en un metaanálisis en red en el cual se ha evidenciado que quetiapina ofrece ventajas comparativas por sobre el resto de los fármacos utilizados como estabilizadores del humor en el abordaje integral de los trastornos bipolares, siendo únicamente superado por litio en términos de efectividad (Miura et al., 2014). Por otro lado, olanzapina presenta grado 2 de evidencia para el tratamiento longitudinal integral, grado 1 para la prevención de manía y grado 2 para la prevención de depresiones (Cetkovich-Bakmas et al., 2023). Esta recomendación deviene de un estudio realizado sobre un total de 461 pacientes que, tras alcanzar remisión sintomática de un episodio mixto o maníaco al tratamiento con olanzapina 5-20 mg/día durante 6-12 semanas, fueron asignados de forma aleatoria a continuar con olanzapina o bien discontinuar el fármaco y recibir placebo durante un lapso de tiempo de 48 semanas. El tiempo hasta que se produjo la recurrencia fue significativamente mayor en el grupo que continuó con olanzapina (174 vs 22 días), siendo a su vez la tasa de recaída significativamente menor en el grupo que continuó con el fármaco (46,7 % vs 80,1 %) (Tohen et al., 2006). Por otra parte, otro estudio realizado con 431 pacientes que alcanzaron la remisión sintomática tras un episodio mixto/maníaco con el tratamiento combinado de litio y olanzapina, asignó de forma aleatoria a un grupo que continúe con olanzapina 5-20 mg/día y otro con litio 0.6-1,2 mmol/l durante 52 semanas. Se evidenció que olanzapina no fue inferior a litio a la hora de prevenir la recurrencia de episodios maníacos/mixtos (Tohen et al., 2005). Sin embargo, un reanálisis de esos mismos datos efectuado por los propios investigadores cuestionó los mismos, evidenciando que los pacientes en tratamiento con litio pasaron menos tiempo depresivos que aquellos que continuaron con olanzapina (Tohen

et al., 2016). Al momento de comprender por qué olanzapina, pese a su efectividad comprobada para prevenir episodios maníacos/mixtos, se ubica en la mayoría de las guías en un segundo nivel de recomendación (Yatham et al., 2018; Mahli et al., 2020; Cetkovich-Bakmas et al., 2023), la mayor explicación la encontramos en aspectos vinculados al perfil de efectos adversos del fármaco. En este sentido, su mayor impacto metabólico y riesgo asociado de provocar incremento de peso en comparación con el resto de los fármacos utilizados para el abordaje longitudinal de los trastornos bipolares lo colocan en esta posición (Nemeroff, 2008), como así también su impacto a nivel cognitivo.

4.2. Tratamiento de la depresión bipolar

Es la forma clínica más prevalente en el curso evolutivo del trastorno bipolar (Judd et al., 2000), sin embargo, es la que con menos opciones farmacológicas aprobadas por la FDA dispone. En este sentido, al momento actual las únicas moléculas que cuentan con dicha aprobación son: lurasidona, cariprazina, lumateperona, quetiapina y la combinación de olanzapina-fluoxetina (<https://www.fda.gov>). En el Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares (Cetkovich-Bakmas et al., 2023) se ha ubicado a quetiapina y la combinación olanzapina-fluoxetina con un nivel 1 y 2 de recomendación respectivamente para el abordaje agudo de la depresión bipolar.

Los estudios que dan cuenta de la efectividad de quetiapina podrían ser divididos en 2 grupos. Los BOLDER I (Calabrese et al., 2005) y II (Thase et al., 2006) en los cuales durante 8 semanas de tratamiento, quetiapina en una dosis de 300-600 mg/día ha demostrado ser superior a placebo. Por otro lado, los estudios EMBOLDEN I (Young et al., 2010) y II (Mc Elroy, 2010), donde quetiapina en una dosis de 300-600 mg/día ha demostrado ser superior tanto a placebo como a litio y paroxetina respectivamente, en idéntico lapso. Cabe aclarar que sin minimizar los beneficios significativos que quetiapina tiene en comparación con placebo en términos de la reducción de síntomas depresivos, su superioridad en comparación con litio se puede cues-

tionar al analizar que las litemias utilizadas en el estudio EMBOLDEN I se encontraron en el margen inferior terapéutico. Adicionalmente, no se ha demostrado superioridad cuando las dosis eran de 600 mg en comparación con el uso de 300 mg/día de quetiapina a la hora de alcanzar respuesta terapéutica, remisión sintomática o reducción de la severidad sintomática del episodio depresivo en curso. Estos efectos clínicos se han producido en ausencia de un incremento en el riesgo de *switch* o viraje anímico.

El cuerpo de evidencia que sostiene su indicación (Calabrese et al., 2005; Thase et al., 2006; Young et al., 2010; Mc Elroy et al., 2010), el Número Necesario para Tratar (NNT) = 6 cuando se analizan la totalidad de los estudios (Citrome, 2019) y, fundamentalmente, su eficacia conocida para la prevención de episodios depresivos, mixtos y maníacos en el tratamiento longitudinal, sustentan que de todas las opciones disponibles en primer nivel de recomendación, quetiapina sea la de elección para el abordaje agudo de la depresión bipolar (Cetkovich-Bakmas et al., 2023). Esto va en línea con lo que propone la última guía CANMAT (Yatham et al., 2018) que asevera que todo aquel paciente cursando un episodio depresivo bipolar que no esté tomando o no haya tomado quetiapina deberá recibir en primera instancia esta molécula por sobre cualquier otra disponible.

En cuanto a olanzapina, el único estudio publicado hasta el momento que evalúa su eficacia en el abordaje agudo de la depresión bipolar es el realizado por Tohen y colaboradores (2003). El mismo es un estudio clínico controlado y aleatorizado en el cual pacientes que están cursando un episodio depresivo bipolar son asignados aleatoriamente a recibir placebo, olanzapina 5-20 mg/día u olanzapina/fluoxetina en las siguientes combinaciones 6 y 25 mg/día- 6 y 50 mg/día – 12 y 50 mg/día. Tras 8 semanas de seguimiento, tanto olanzapina como la combinación olanzapina/fluoxetina, han demostrado ser más eficaces que placebo en términos de respuesta terapéutica, remisión sintomática y reducción de la severidad clínica en comparación con placebo, en ausencia de un mayor riesgo de viraje anímico. Sin embargo, la superioridad

de la combinación olanzapina/fluoxetina sobre la monoterapia con olanzapina, ubican a la combinación en un segundo nivel de recomendación mientras que la monoterapia queda relegada a un tercero (Cetkovich-Bakmas, 2023). Pese al NNT=4 de la combinación olanzapina/fluoxetina (superior incluso al de quetiapina) (Citrome et al., 2019), el menor número de estudios publicados junto al perfil más desfavorable de efectos metabólicos explican su menor nivel de recomendación, incluso siendo una indicación aprobada por FDA.

4.3. Tratamiento de los episodios mixtos

La mayor cantidad de estudios publicados se corresponden con análisis *post hoc* de ensayos para manía (mayoritariamente) o depresión bipolar, en los cuales en paralelo se efectúa una valoración sintomática a partir de una escala validada Young Manic Rating Scale (YMRS) o Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), para los síntomas de la polaridad opuesta al episodio en curso. Esto supone una limitación en la interpretación de los datos que resulta transversal a todas las moléculas disponibles y da lugar a que ningún medicamento alcance el umbral para el tratamiento de primera línea de episodios maníacos o depresivos con características mixtas del DSM-5 (Cetkovich-Bakmas et al., 2023). Sin embargo, si consideramos al episodio mixto de acuerdo con las características estipuladas por el DSM-IV, es decir, la superposición durante una semana de los criterios diagnósticos tanto para manía como depresión, observamos que en un segundo nivel de recomendación se ubica olanzapina en monoterapia o combinación.

En el abordaje de la depresión bipolar con características mixtas tanto quetiapina como olanzapina presentan un segundo y tercer nivel de recomendación respectivamente (Cetkovich-Bakmas et al., 2023). En un estudio efectuado con 56 pacientes cursando un episodio depresivo bipolar con especificador mixto que fueron expuestos a quetiapina se evidenció una respuesta terapéutica de aproximadamente un 62.5 % en 2 semanas. El 37.5 % restante de los pacientes inicialmente no respondedores,

fueron asignados por azar a la combinación de quetiapina con litio y valproato respectivamente encontrándose efectos positivos, pero sin diferencias significativas entre sí (Wang et al., 2023). Mientras que los datos que sostienen la recomendación de olanzapina provienen de una investigación realizada sobre los datos de 2 ensayos clínicos controlados previamente citados que consistió en un análisis *post hoc* de aquellos pacientes cursando un episodio depresivo con especificador mixto, evidenció que olanzapina se diferenció significativamente de placebo en términos de respuesta terapéutica, remisión y reducción de severidad sintomática en pacientes con 3 o más síntomas de la polaridad opuesta (Tohen, Kanba et al., 2014).

Por otro lado, en el abordaje de episodios maníacos con especificador mixto los niveles de recomendación de quetiapina y olanzapina son segundo y tercero respectivamente (Cetkovich-Bakmas et al., 2023). Quetiapina XR en una dosis promedio de 400 mg/día ha demostrado tras cuatro semanas de administración mejorar la sintomatología global en pacientes con episodios con características mixtas (Cutler et al., 2011). Por otro lado, un estudio realizado con 125 pacientes ha demostrado que olanzapina 5-20 mg/día ha sido tras 3 semanas superior a placebo tanto en términos de respuesta terapéutica, remisión sintomática, como así también reducción de la severidad clínica de las escalas YMRS y Hamilton Depressive Rating Scale (HDRS) (Tohen, McIntyre et al., 2014). Además, olanzapina ha demostrado que, asociada con litio y ácido valproico, puede reducir síntomas depresivos y maníacos en pacientes con un episodio "maníaco disfórico" en un estudio abierto no controlado (Gonzalez-Pinto et al., 2002) y en otro naturalístico siendo incluso superior a otros antipsicóticos como levomepromazina o haloperidol (Gonzalez-Pinto et al., 2001).

Finalmente, abordaremos la utilidad de olanzapina en el tratamiento de los episodios mixtos según los criterios del DSM-IV. La utilidad clínica de olanzapina ha sido demostrada en el subanálisis de los pacientes con manías mixtas sin diferencias en comparación con los que cursaban con manías puras, en lo que respecta a la reduc-

ción de la sintomatología maníaca no depresiva (Baldessarini et al., 2003). En un ensayo clínico controlado y aleatorizado con pacientes cursando un episodio mixto sin respuesta a valproato, la adición de olanzapina demostró ser superior tanto en la reducción de síntomas depresivos como maníacos (Houston et al., 2009). Finalmente, un subanálisis de pacientes mixtos que no habían respondido al tratamiento con litio/ácido valproico evidenció una reducción significativa de síntomas maníacos tras la exposición a olanzapina en comparación con placebo, observándose similar resultado en la sintomatología depresiva exclusivamente en aquellos pacientes que presentaban al inicio una mayor severidad (HDRS>20 puntos) (Tohen et al., 2002).

4.4. Tratamiento de la manía

El tratamiento del episodio maníaco agudo es un cuadro severo que requiere un abordaje urgente y especializado (McIntyre et al., 2020; Cetkovich-Bakmas et al., 2023) donde la indicación farmacológica resulta primordial (McIntyre et al., 2020; Kishi et al., 2022). El control sintomático debe ser rápido (Cetkovich-Bakmas et al., 2023). La agitación maníaca debe asistirse de forma perentoria, debido a que es potencialmente peligrosa (Yhatam et al., 2018). Es necesaria una evaluación integral, teniendo en cuenta condiciones médicas, tratamientos y posibles intoxicaciones para determinar tanto el tipo de fármaco que se debe utilizar, así como la indicación de una dosis segura y adecuada (Cetkovich-Bakmas et al., 2023). La vía de administración oral puede no ser la mejor opción en muchos de estos casos, debido a la severidad del cuadro, la necesidad de un pronto comienzo de acción y que la falta de colaboración del paciente la vuelve una alternativa incierta y poco confiable. En este caso, otras vías de administración como la intramuscular, constituye una indicación más adecuada (Garriga et al., 2016).

De los tratamientos con primera línea de evidencia en el tratamiento de la manía aguda, olanzapina es, en nuestro medio, el único fármaco que cuenta con vía de administración intramuscular, lo que la convierte en un recurso farmacológico imprescindible frente a estas urgencias propias

de los trastornos afectivos (Baldaçara et al., 2011; Perrin et al., 2012, Cetkovich et al., 2023).

Cuando la manía permite la utilización de la vía oral las posibilidades de utilización de estabilizadores y antipsicóticos se multiplican y permiten, además del control sintomático necesario en el estado agudo, comenzar a evaluar fármacos que sean efectivos en otras facetas del trastorno bipolar. Los mecanismos implicados en la eficacia de estos fármacos en la manía, si bien son desconocidos en gran medida, parecen ser específicos e independientes de la presencia de síntomas psicóticos o la sedación (Young et al., 2011).

El juicio clínico deberá determinar la mejor terapéutica para cada paciente, procurando un tratamiento personalizado (Pacchiarotti et al., 2020). Su elección, además de contemplar la efectividad antimaniaca, incluye otras características tales como la capacidad de prevenir nuevos episodios afectivos, la capacidad de tratar la depresión bipolar aguda, la disminución del riesgo de viraje y aspectos relacionados con la seguridad y la tolerabilidad (Yhatam et al., 2018).

En este sentido, tanto olanzapina como quetiapina son opciones muy recomendables si se contempla el objetivo general de estabilización y recuperación funcional a largo plazo (Pacchiarotti et al., 2020), además de la resolución del estado agudo, debido a su efectividad, más allá del estado maniaco. En ambos casos pueden ser opciones útiles para el mantenimiento (Nestiarovich et al., 2022) y para el tratamiento de la depresión bipolar (asociado a fluoxetina en el caso de olanzapina) (López Muñoz et al., 2018).

Quetiapina y olanzapina tienen primer nivel de evidencia para el tratamiento en monoterapia del episodio maniaco, pero la recomendación de utilización en primera línea es para quetiapina, aunque olanzapina se encuentra en una segunda línea, debido a su perfil de seguridad y tolerabilidad (Yhatam et al., 2018; Cetkovich-Bakmas et al., 2023).

Lo mismo ocurre cuando se utilizan tratamientos en combinación. El agregado de un ASG a litio o valproato es una estrategia validada que será contemplada en cada caso. Estas asociaciones puede que ofrezcan una acción más rápida, más efectiva y sea una mejor opción en cuadros de mayor severidad (Lin et al., 2010; Ketter, 2008; Strejilevich et al., 2010; Ogawa et al., 2014; Yhatam et al., 2018) o más efectivas cuando haya características psicóticas (Pacchiarotti et al., 2020).

5. Trastorno depresivo mayor (TDM)

5.1. Monoterapia en el abordaje del TDM

Un metaanálisis de 3 ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) (Cutler et al., 2009; Weisler et al., 2009; Bortnick et al., 2010) con un total de 1497 pacientes ha demostrado que la monoterapia con quetiapina XR provoca una reducción significativa en comparación con placebo de la severidad clínica medida por las escalas MADRS y HDRS, siendo a su vez superior la tasa de respuesta RR (95 % IC)¹ de 1.44 (1.26, 1.64) y remisión RR² (95 % IC) 1.37 (1.12, 1.68). Encontrándose en su mayor tasa de discontinuación por efectos adversos en comparación con placebo RR (95 %IC) de 2.90 (1.87, 4.48), la razón por la cual pese a su efectividad se halla en un segundo nivel de recomendación como monoterapia en el TDM (Maneeton et al., 2012).

5.2. Estrategia de potenciación en el abordaje del TDM

Como estrategia de potenciación de antidepresivos, un metaanálisis reciente conducido por Vázquez et al. (2021) que incluyó 6 estudios donde quetiapina se adicionaba al tratamiento antidepresivo en curso (Barbee et al., 2004; Bauer et al., 2009; El-Khalili et al., 2010; McIntyre et al., 2007; Garakani et al., 2008; Doree et al., 2009), ha evidenciado una ventaja de quetiapina en comparación con placebo, con un NNT³ =13 y NNH⁴=3. Cuestiones relativas al perfil de

¹ IC= Intervalo de confianza.

² RR= Riesgo relativo.

³ NNT= Número necesario para tratar.

⁴ NNH = número necesario para producir daño.

efectos adversos del fármaco han derivado en la reubicación de la recomendación de la molécula en un segundo nivel de recomendación (Lam et al., 2023). En el mismo metaanálisis previamente citado (Vázquez et al., 2021) sobre un total de 5 estudios publicados sobre la utilidad de olanzapina/fluoxetina (Shelton et al., 2001; Rothschild et al., 2004; Corya et al., 2006; Thase et al., 2007; Bruner et al., 2014) quedó en evidencia una mejoría significativa en comparación con placebo en términos de respuesta terapéutica con un NNT=6 y siendo su NNH=9.

5.3. Depresión resistente al tratamiento (DRT)

Entendemos por DRT aquel episodio depresivo mayor en el cual se haya producido un fracaso para lograr la respuesta con dos o más intentos terapéuticos con AD, en dosis y tiempos adecuados (Corrales et al., 2021).

Un metaanálisis en red efectuado con 3 ECCA que utilizaron quetiapina (El-Khalili et al., 2010; McIntyre et al., 2007; Bauer et al., 2013) con un total de 909 pacientes con DRT ha evidenciado que en una dosis promedio de 150 mg/día presentó mejor tasa de respuesta y remisión que placebo como *add-on* (Nuñez et al., 2022), mientras que olanzapina, en un metaanálisis de 5 estudios (Shelton et al., 2001; Corya et al., 2006; Thase et al., 2007; Trivedi et al., 2009; Bruner et al., 2014) con un total de 3020 pacientes con DRT evidenció que su combinación con fluoxetina fue más eficaz que placebo en reducir severidad sintomática, tasa de respuesta y remisión (Luan et al., 2017).

En resumen, quetiapina y olanzapina son opciones farmacológicas válidas en el abordaje del trastorno depresivo mayor. Olanzapina exhibe un segundo nivel de recomendación en una dosis de 2.5-10 mg/día como estrategia de potenciación, mientras que quetiapina se ubica con idéntico nivel de recomendación en su formulación XR en dosis de 150-300 mg/día en idéntica indicación, y en similar dosis para ambas formulaciones como segundo nivel de recomendación en monoterapia de acuerdo con lo estipulado en la recientemente publicada Guía CANMAT (Lam et al., 2023). En lo que respecta al abordaje de la depresión resistente al tratamiento

(DRT), el Consenso Argentino sobre la temática (Corrales et al., 2021) sugiere con un primer nivel de recomendación ambas moléculas en aquellos pacientes que no hayan respondido de forma óptima al tratamiento con 2 o más antidepresivos en dosis óptimas y tiempos suficientes.

6. Otros usos de quetiapina y olanzapina

6.1. Trastornos de la conducta alimentaria

Un metaanálisis con 7 artículos (304 pacientes) de pacientes con anorexia nerviosa (AN) en tratamiento con olanzapina evidenció mejorías en el nivel de IMC (índice de masa corporal) al finalizar el tratamiento (Han et al., 2021). Siendo el tratamiento no farmacológico (terapia familiar, terapia cognitivo-conductual, consejería nutricional, etc.) el de elección en el abordaje de la AN (NICE, 2017), por lo tanto, olanzapina se presenta como estrategia complementaria de potencial utilidad.

6.2. Trastorno límite de la personalidad (TLP)

Un trabajo controlado randomizado comparó 3 grupos de pacientes con TLP a los que fueron asignados 150 mg/día de quetiapina XR, 300 mg/día de quetiapina XR y placebo. Los participantes tratados con 150 mg/día de quetiapina XR (dosis bajas) tuvieron una reducción significativa en la severidad de los síntomas en comparación con los que recibieron placebo. Los efectos adversos fueron más frecuentes en los participantes que recibieron 300 mg/día de quetiapina XR (dosis moderadas), siendo este último grupo el que presentó mayor tasa de abandono antes de la finalización del ensayo (Black et al., 2004).

6.3. Insomnio

No existen metaanálisis publicados sobre la eficacia de antipsicóticos en el tratamiento del insomnio, aunque sí revisiones sistemáticas que concluyen la eficacia de los mismos para incrementar las horas totales de sueño y la duración del sueño de ondas lentas en pacientes con esquizofrenia (Monti et al., 2004; Cohrs et al., 2008). Sin embargo, Anderson et al. (2014) y Thompson et al. (2016) desaconsejan el uso de quetiapina en ausencia de otro trastorno mental. Ante el conflicto en la evidencia disponible y a sabiendas del efecto sedativo que estos fármacos producen, la sugerencia de los expertos es el uso de quetiapi-

na en dosis bajas (12.5-100 mg) como una alternativa posible en el abordaje de este síntoma tan frecuente de consulta a sabiendas de los riesgos que el fármaco presenta en relación a incremento de la glucemia, disquinesias tardías en la población general y *stroke* en pacientes con demencia (Asnis et al., 2015; Rieman et al., 2017).

6.4. Trastorno de ansiedad generalizada

Un metaanálisis (Maneeton et al., 2012) efectuado sobre 3 estudios clínicos controlados (Khan et al., 2011; Bandelow et al., 2010 ; Merideth et al., 2012) con un total de 2248 pacientes que sufrían trastorno de ansiedad generalizada evidenció que quetiapina XR en una dosis de 50-150 mg/día se mostró superior a placebo y con tasas de respuesta y remisión comparables con el tratamiento de elección en el abordaje farmacológico de estos trastornos. Sin embargo, su tasa de discontinuación por efectos adversos fue significativamente mayor que placebo. A raíz del análisis de esta información, un consenso de expertos ha recientemente ubicado a quetiapina con un nivel de evidencia A pero con un nivel de recomendación 3, por su perfil de efectos adversos para el abordaje del trastorno de ansiedad generalizada (Bandelow et al., 2022).

6.5. Trastorno por estrés postraumático

Un metaanálisis en red con un total de 5170 participantes provenientes de 30 artículos ha demostrado la utilidad de olanzapina (DSM = -0.66, 95 %CI: - 1.19 to - 0.13) y quetiapina (DSM = -0.49, 95 %CI:- 0.93, - 0.04)⁵ en la reducción de síntomas en la escala TEPT. En adición, quetiapina ha demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas de *re-experimentación e hiperarousal*, razón por la cual se sugiere la ubicación de esta estrategia en un primer nivel de recomendación (Zhang et al., 2023). Sin embargo, la última guía de la WFSBP ubica a quetiapina en un tercer nivel de recomendación por cuestiones relativas a su perfil de efectos adversos (Bandelow et al., 2022).

6.6. Síntomas psicológicos y conductuales en demencia

Tanto quetiapina como olanzapina se encuentran aprobados para el tratamiento de síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. Sin embargo, existen preocupaciones relativas al uso de ASG que comenzaron en 2002 (Livingston et al., 2017), con advertencias de las principales agencias regulatorias como son la Food and Drug Administration (FDA) y European Medicines Agency (EMA) (Pani et al., 2014; Health Canada, 2005). No obstante, los ASG continúan siendo utilizados entre un 10 al 40 % de los pacientes con demencia para el tratamiento de síntomas psicológicos y conductuales (Kirkham et al., 2017).

La evidencia proveniente de un metaanálisis en red de 17 estudios (n=5373) da cuenta de que quetiapina se asoció con una significativa mejoría en la escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (Yunusa et al., 2019). Por su parte, olanzapina (OR, 4.28; 95 %IC, 1.26-14.56) se asoció al igual que risperidona (OR, 3.85; 95 %IC, 1.55-9.55) con un riesgo elevado de eventos cerebrovasculares (Yunusa et al., 2019).

6.7. Delirium

El síndrome confusional agudo es un motivo habitual de interconsulta con el psiquiatra, sobre todo en su variante excitada donde la agitación psicomotriz que el paciente puede exhibir obstaculiza el normal abordaje de la patología subyacente que es la esencial forma del tratamiento de este síndrome. Un recientemente publicado metaanálisis sobre un total de 2 estudios (n=156) para el tratamiento del *delirium* da cuenta de que quetiapina en un rango de dosis de 12.5 a 175 mg/día fue significativamente mayor que placebo en alcanzar respuesta terapéutica (TE -0.36, 95 % CI: -0.70, -0.03; p = 0.30, I2 = 7 %)⁶ (Feng et al., 2023).

⁵ DSM= Desvío estándar de la media.

⁶ TE= Tamaño de efecto.



6.8. Discapacidad intelectual (DI)

Entre un 10-20 % de los adultos con discapacidad intelectual exhiben problemas conductuales entre los que se destacan agresividad, conductas autoagresivas y conductas inapropiadas socialmente (Lowe et al., 2007). Aunque los ASG como grupo hayan demostrado utilidad en el abordaje de estas conductas en pacientes con discapacidad intelectual (Campos-Jara et al., 2023), un estudio realizado con 62 pacientes con DI que recibieron olanzapina 10 mg/día o risperidona 4 mg/día evidenciaron mejorías significativas en los niveles registrados de agresividad en comparación con los que recibieron antipsicóticos de primera generación (Amore et al., 2011).

En resumen

Ambas moléculas cuentan con aprobación en los pacientes con demencia donde ocurren síntomas psiquiátricos, principalmente agitación. En estos casos existen advertencias para todos los antipsicóticos sobre su seguridad, que deben ser tenidas en cuenta a la hora de su indicación. Olanzapina y quetiapina acumulan evidencia a favor de su uso en cuadros diferentes del trastorno bipolar y la esquizofrenia, donde cuentan con aprobación.

En anorexia nerviosa, olanzapina ofrece ventajas y es una alternativa complementaria al tratamiento terapéutico y nutricional. En pacientes con discapacidad intelectual asociada a conductas agresivas también es una alternativa. En tanto, en trastorno límite de la personalidad y trastorno de ansiedad generalizada quetiapina cuenta con evidencia de efectividad para su utilización. Del mismo modo, puede ser utilizada en casos de *delirium*, como tratamiento sintomático, mientras se resuelve la situación subyacente que lo provoca.

Para el tratamiento del insomnio quetiapina y olanzapina son dos buenas opciones para su manejo, siempre teniendo en cuenta el diagnóstico de base y la ecuación riesgo/beneficio en relación con otras alternativas.

Indicaciones y dosis de quetiapina

*Esquizofrenia	400-800 mg/día
*Manía	400-800 mg/día
*Depresión bipolar	300 mg/día
*Tratamiento de mantenimiento (TB)	300 mg/día
Trastorno depresivo mayor	150-300 mg/día (monoterapia) 150-300 XR mg/día (adjunto)
Trastorno ansiedad generalizada	50-150 mg/día XR
Trastorno por estrés post traumático	50-300 mg/día
Trastorno límite de la personalidad	150 mg/día
Insomnio	12.5-100 mg/día
Delirium	12.5-175 mg/día
Alteraciones conductuales en demencia	12.5-100 mg/día

**Indicaciones aprobadas por FDA.*

Indicaciones y dosis de olanzapina

*Esquizofrenia	5-20 mg/día Depot 150-300 mg (cada 2-4 semanas)
*Agitación psicomotriz	10 mg (intramuscular). Dosis máxima 30 mg/día (mínimo 2 horas entre inyecciones)
*Manía	5-20 mg/día
*Depresión bipolar	6/25-12/50 mg/día (olanzapina/fluoxetina)
Tratamiento de mantenimiento (TB)	5-10 mg/día
Trastorno depresivo mayor	2.5-10 mg/día (adjunto)
Anorexia nerviosa	2.5-5 mg/día
Alteraciones conductuales en DI	2-5-10 mg/día

**Indicaciones aprobadas por FDA.*

7. Conclusiones

La incorporación de los ASG ha representado un cambio en el paradigma del abordaje de trastornos mentales severos. Quetiapina y olanzapina no solamente se han presentado como estrategias con un mejor perfil de tolerancia que los APG en el tratamiento de la esquizofrenia, sino que además han permitido ampliar las herramientas farmacológicas disponibles para el tratamiento de otras patologías psiquiátricas con una importante prevalencia e impacto funcional como son los trastornos del humor.

Quetiapina y la combinación olanzapina/fluoxetina son, por otro lado, una de las pocas intervenciones con aprobación por la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar.

En este sentido, más allá de representar ambas opciones efectivas para estos cuadros, quetiapina se ha erigido, además, como una de las principales alternativas para el tratamiento longitudinal del trastorno bipolar, constituyendo uno de los recursos principales para el objetivo de la estabilización a largo plazo y la prevención de nuevos episodios.

Las aplicaciones de estos fármacos son incluso más extensas, razón por la cual los clínicos debemos actualizarnos en aspectos vinculados a su uso, en un escenario donde no abundan las estrategias farmacológicas disponibles para el abordaje de cuadros clínicos severos.

Referencias bibliográficas

Amore, M., Bertelli, M., Villani, D., Tamborini, S., & Rossi, M. (2011). Olanzapine vs. risperidone in treating aggressive behaviours in adults with intellectual disability: a single blind study. *Journal of intellectual disability research: JIDR*, 55(2), 210–218. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01352.x>

Anderson, S. L., & Vande Griend, J. P. (2014). Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 71(5), 394–402. <https://doi.org/10.2146/ajhp130221>

Aringhieri, S., Carli, M., Kolachalam, S., Verdesca, V., Cini, E., Rossi, M., McCormick, P. J., Corsini, G. U., Maggio, R., & Scarselli, M. (2018). Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacology & therapeutics*, 192, 20–41. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.012>

Asmal, L., Flegar, S. J., Wang, J., Rummel-Kluge, C., Komossa, K., & Leucht, S. (2013). Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, (11), CD006625. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006625.pub3>

Asnis, G. M., Thomas, M., & Henderson, M. A. (2015). Pharmacotherapy Treatment Options for Insomnia: A Primer for Clinicians. *International journal of molecular sciences*, 17(1), 50. <https://doi.org/10.3390/ijms17010050>

Baldaçara, L., Sanches, M., Cordeiro, D. C., & Jackowski, A. P. (2011). Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 33(1), 30–39. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462011000100008>

Baldessarini, R. J., Hennen, J., Wilson, M., Calabrese, J., Chengappa, R., Keck, P. E., Jr, McElroy, S. L., Sachs, G., Vieta, E., Widge, J. A., Yatham, L. N., Zarate, C. A., Jr, Baker, R. W., & Tohen, M. (2003). Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups. *Journal of clinical psychopharmacology*, 23(4), 370–376. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000085410.08426.9a>

Bandelow, B., Allgulander, C., Baldwin, D. S., Costa, D. L. D. C., Denys, D., Dilbaz, N., Domschke, K., Eriksson, E., Fineberg, N. A., Hättenschwiler, J., Hollander, E., Kaiya, H., Karavaeva, T., Kasper, S., Katzman, M., Kim, Y. K., Inoue, T., Lim, L., Masdrakis, V., Menchón, J. M., ... Zohar, J. (2023). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders - Version 3. Part I: Anxiety disorders. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 24(2), 79–117. <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>

Bandelow, B., Chouinard, G., Bobes, J., Ahokas, A., Eggen, I., Liu, S., & Eriksson, H. (2010). Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 13(3), 305–320. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990423>

Barbee, J. G., Conrad, E. J., & Jamhour, N. J. (2004). The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(7), 975–981. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0714>

Barnes, T. R., Drake, R., Paton, C., Cooper, S. J., Deakin, B., Ferriter, I. N., Gregory, C. J., Haddad, P. M., Howes, O. D., Jones, I., Joyce, E. M., Lewis, S., Lingford-Hughes, A., MacCabe, J. H., Owens, D. C., Patel, M. X., Sinclair, J. M., Stone, J. M., Talbot, P. S., Upthegrove, R., ... Yung, A. R. (2020). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 34(1), 3–78. <https://doi.org/10.1177/0269881119889296>

Bauer, M., Dell'osso, L., Kasper, S., Pitschot, W., Dencker Vansvik, E., Köhler, J., Jørgensen, L., & Montgomery, S. A. (2013). Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 151(1), 209–219. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.079>

Bauer, M., Pretorius, H. W., Constant, E. L., Earley, W. R., Szamosi, J., & Brecher, M. (2009). Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(4), 540–549. <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04629>

- Black, D. W., Blum, N., Pfohl, B., & Hale, N. (2004). Suicidal behavior in borderline personality disorder: prevalence, risk factors, prediction, and prevention. *Journal of personality disorders*, 18(3), 226–239. <https://doi.org/10.1521/pedi.18.3.226.35445>
- Blanco, C., Compton, W. M., Saha, T. D., Goldstein, B. I., Ruan, W. J., Huang, B., & Grant, B. F. (2017). Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions - III. *Journal of psychiatric research*, 84, 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.003>
- Bortnick, B., El-Khalili, N., Banov, M., Adson, D., Datto, C., Raines, S., Earley, W., & Eriksson, H. (2011). Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. *Journal of affective disorders*, 128(1-2), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.031>
- Brunner, E., Tohen, M., Osuntokun, O., Landry, J., & Thase, M. E. (2014). Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination vs fluoxetine monotherapy following successful combination therapy of treatment-resistant major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(11), 2549–2559. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.101>
- Bymaster, F., Perry, K. W., Nelson, D. L., Wong, D. T., Rasmussen, K., Moore, N. A., & Calligaro, D. O. (1999). Olanzapine: a basic science update. *The British journal of psychiatry. Supplement*, (37), 36–40.
- Calabrese, J. R., Keck, P. E., Jr, Macfadden, W., Minkwitz, M., Ketter, T. A., Weisler, R. H., Cutler, A. J., McCoy, R., Wilson, E., & Mullen, J. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *The American journal of psychiatry*, 162(7), 1351–1360. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1351>
- Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Ptak, L. R., & Beasley, C. M. (1999). Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clinical pharmacokinetics*, 37(3), 177–193. <https://doi.org/10.2165/00003088-199937030-00001>
- Campos-Jara, R., Martínez-Salazar, C., Campos-Jara, C., Fernández, J. M., Martínez-García, D., & Contreras-Osorio, F. (2023). Pharmacological treatment for challenging behavior in adults with intellectual disability: Systematic review and meta-analysis. *Revista de psiquiatría y salud mental*, S1888-9891(23)00004-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2023.01.003>
- Carpenter, W. T., & Koenig, J. I. (2008). The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(9), 2061–2079. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301639>
- Cetkovich-Bakmas, M., Abadi, A., Camino, S., García Bonetto, G., Herbst, L., Marengo, E., Torrente, F., Maresca, T., Bustin, J., Morra, C., Corral, R., Sotelo, D., Strejilevich, S., Pessio, J., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G., & Corrales, A. (2023). Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Segunda Parte A: Tratamiento integral de los trastornos bipolares en el adulto [Third Argentine Consensus statement on management Bipolar Disorders. Section 2 A: Comprehensive treatment of the bipolar disorders in adults]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 34(159, ene-mar.), 47-70. <https://doi.org/10.53680/vertex.v34i159.367>
- Cetkovich-Bakmas, M., Abadi, A., Camino, S., García Bonetto, G., Herbst, L., Marengo, E., Torrente, F., Maresca, T., Bustin, J., Morra, C., Corral, R., Sotelo, D., Strejilevich, S., Pessio, J., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G., & Corrales, A. (2023). Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Segunda Parte B [Third Argentine Consensus statement on management Bipolar Disorders. Section 2 B]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 34(160, abr.-jun.), 25–53. <https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.459>
- Chen, A. T., & Nasrallah, H. A. (2019). Neuroprotective effects of the second generation antipsychotics. *Schizophrenia research*, 208, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.04.009>
- Citrome L. (2019). Cariprazine for bipolar depression: What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed?. *International journal of clinical practice*, 73(10), e13397. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13397>
- Citrome, L., Jaffe, A., Levine, J., & Lindenmayer, J. P. (2005). Dosing of quetiapine in schizophrenia: how clinical practice differs from registration studies. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(12), 1512–1516. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n1203>
- Cohrs S. (2008). Sleep disturbances in patients with schizophrenia : impact and effect of antipsychotics. *CNS drugs*, 22(11), 939–962. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822110-00004>
- Cookson, J., Silverstone, T., & Wells, B. (1981). Double-blind comparative clinical trial of pimozide and chlorpromazine in mania. A test of the dopamine hypothesis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 64(5), 381–397. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1981.tb00797.x>
- Corrales A.; Cetkovich-Bakmas, M; Corral, R.; García Bonetto, G.; Herbst, L.; Lupo, C.; Morra, C.; Mosca, D.; Strejilevich, S.; Vilapriño, J.J.; Vilapriño, M.; Vázquez, G. (2020). Consenso argentino sobre el diagnóstico y tratamiento del Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (DRT). *Vertex Revista Argentina De Psiquiatría*, 31(1-40).
- Corrales, A., Vilapriño Duprat, M., Benavente Pinto, C., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., Goldchuk, A., Höning, G., Jufe, G., La-maison, F., Leiderman, E. A., Morra, C., Rebok, F., & Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Vertex Revista Argentina De Psiquiatría*, 32(154, oct.-dic.), 49-85. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>
- Correll, C. U., Detraux, J., De Lapeleire, J., & De Hert, M. (2015). Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 14(2), 119–136. <https://doi.org/10.1002/wps.20204>
- Corya, S. A., Williamson, D., Sanger, T. M., Briggs, S. D., Case, M., & Tollefson, G. (2006). A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depression and anxiety*, 23(6), 364–372. <https://doi.org/10.1002/da.20130>
- Cutler, A. J., Datto, C., Nordenhem, A., Minkwitz, M., Acevedo, L., & Darko, D. (2011). Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial. *Clinical therapeutics*, 33(11), 1643–1658. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.10.002>
- Cutler, A. J., Montgomery, S. A., Feifel, D., Lazarus, A., Aström, M., & Brecher, M. (2009). Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(4), 526–539. <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04592>

- de Filippis, R., De Fazio, P., Gaetano, R., Steardo, L., Cedro, C., Bruno, A., Zoccali, R. A., & Muscatello, M. R. A. (2021). Current and emerging long-acting antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Expert opinion on drug safety*, 20(7), 771–790. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1910674>
- DeVane, C. L., & Nemeroff, C. B. (2001). Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clinical pharmacokinetics*, 40(7), 509–522. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140070-00003>
- Dorée, J. P., Des Rosiers, J., Lew, V., Gendron, A., Elie, R., Stip, E., & Tourjman, S. V. (2007). Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Current medical research and opinion*, 23(2), 333–341. <https://doi.org/10.1185/030079906X162809>
- El-Khalili, N., Joyce, M., Atkinson, S., Buynak, R. J., Datto, C., Lindgren, P., & Eriksson, H. (2010). Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 13(7), 917–932. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000015>
- Fava, G. A., Cosci, F., Offidani, E., & Guidi, J. (2016). Behavioral Toxicity Revisited: Iatrogenic Comorbidity in Psychiatric Evaluation and Treatment. *Journal of clinical psychopharmacology*, 36(6), 550–553. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000570>
- Feng, X. Z., Li, Z., Li, Z. Y., Wang, K., Tan, X., Zhao, Y. Y., Mi, W. F., Zhu, W. L., Bao, Y. P., Lu, L., & Li, S. X. (2024). Effectiveness and safety of second-generation antipsychotics for psychiatric disorders apart from schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research*, 332, 115637. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115637>
- Garakani, A., Martinez, J. M., Marcus, S., Weaver, J., Rickels, K., Fava, M., & Hirschowitz, J. (2008). A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of quetiapine augmentation of fluoxetine in major depressive disorder. *International clinical psychopharmacology*, 23(5), 269–275. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328301a74c>
- Garriga, M., Pacchiarotti, I., Kasper, S., Zeller, S. L., Allen, M. H., Vázquez, G., Baldaçara, L., San, L., McAllister-Williams, R. H., Fountoulakis, K. N., Courtet, P., Naber, D., Chan, E. W., Fagiolini, A., Möller, H. J., Grunze, H., Llorca, P. M., Jaffe, R. L., Yatham, L. N., Hidalgo-Mazzei, D., ... Vieta, E. (2016). Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 17(2), 86–128. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1132007>
- Gonzalez-Pinto, A., Lalaguna, B., Mosquera, F., Pérez de Heredia, J. L., Gutierrez, M., Ezcurra, J., Gilaberte, I., & Tohen, M. (2001). Use of olanzapine in dysphoric mania. *Journal of affective disorders*, 66(2-3), 247–253. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00313-x](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00313-x)
- Gonzalez-Pinto, A., Tohen, M., Lalaguna, B., Pérez-Heredia, J. L., Fernandez-Corres, B., Gutierrez, M., & Micó, J. A. (2002). Treatment of bipolar I rapid cycling patients during dysphoric mania with olanzapine. *Journal of clinical psychopharmacology*, 22(5), 450–454. <https://doi.org/10.1097/00004714-200210000-00002>
- Grinchii, D., & Dremencov, E. (2020). Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *International journal of molecular sciences*, 21(24), 9532. <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>
- Han, R., Bian, Q., & Chen, H. (2022). Effectiveness of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Brain and behavior*, 12(2), e2498. <https://doi.org/10.1002/brb3.2498>
- Harvey, R. C., James, A. C., & Shields, G. E. (2016). A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. *CNS drugs*, 30(1), 27–39. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0308-1>
- Health Canada (2005). Atypical antipsychotic drugs and dementia—advisories, warnings and recalls for health professionals. http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/14307a-eng.php?_ga=2. Published June 22, 2005.
- Hippius H. (1999). A historical perspective of clozapine. *The Journal of clinical psychiatry*, 60 Suppl 12, 22–23.
- Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 4(4), 295–301. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)
- Houston, J. P., Tohen, M., Degenhardt, E. K., Jamal, H. H., Liu, L. L., & Ketter, T. A. (2009). Olanzapine-divalproex combination versus divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(11), 1540–1547. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04895ye>
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., et al. (2002). The Long-term Natural History of the Weekly Symptomatic Status of Bipolar I Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59(6):530–537. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.6.530>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. Nature reviews. *Disease primers*, 1, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Ketter, T. A. (2008). Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 69 Suppl 5, 9–15.
- Khan, A., Joyce, M., Atkinson, S., Eggen, I., Baldytcheva, I., & Eriksson, H. (2011). A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 31(4), 418–428. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318224864d>
- Kirkham, J., Sherman, C., Velkers, C., et al. (2017). Antipsychotic Use in Dementia: Is There a Problem and Are There Solutions? *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(3):170-181. <https://doi.org/10.1177/0706743716673321>
- Kishi, T., Ikuta, T., Matsuda, Y., Sakuma, K., Okuya, M., Nomura, I., Hatano, M., & Iwata, N. (2022). Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Molecular psychiatry*, 27(2), 1136–1144. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01334-4>
- Kusumi, I., Boku, S., & Takahashi, Y. (2015). Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 69(5), 243–258. <https://doi.org/10.1111/pcn.12242>
- Lam, R. W., Kennedy, S. H., Adams, C., Bahji, A., Beaulieu, S., Bhat, V., Blier, P., Blumberger, D. M., Brietzke, E., Chakrabarty, T., Do, A., Frey, B. N., Giacobbe, P., Gratzner, D., Grigoriadis, S., Ha-

- bert, J., Ishrat Husain, M., Ismail, Z., McGirr, A., McIntyre, R. S., ... Milev, R. V. (2024). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023: Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. *Canadian journal of psychiatry*. Revue canadienne de psychiatrie, 7067437241245384. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/07067437241245384>
- Leucht, S., Schneider-Thoma, J., Burschinski, A., Peter, N., Wang, D., Dong, S., Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Salanti, G., & Davis, J. M. (2023). Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 22(2), 315–324. <https://doi.org/10.1002/wps.21089>
- Li, D. J., Tseng, P. T., Stubbs, B., Chu, C. S., Chang, H. Y., Vieta, E., Fornaro, M., Carvalho, A. F., Solmi, M., Veronese, N., Chen, T. Y., Chen, Y. W., Lin, P. Y., & Chow, P. C. (2017). Efficacy, safety and tolerability of aripiprazole in bipolar disorder: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 79 (Pt B), 289–301. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.023>
- Lim, H. K., Kim, J. J., Pae, C. U., Lee, C. U., Lee, C., & Paik, I. H. (2010). Comparison of risperidone orodispersible tablet and intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychotic agitation: a randomized open, prospective study. *Neuropsychobiology*, 62(2), 81–86. <https://doi.org/10.1159/000315437>
- Lindenmayer, J. P. (2010). Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 261–267.
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., Samus, Q., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet (London, England)*, 390(10113), 2673–2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
- Loch, A. A. (2019). Schizophrenia, Not a Psychotic Disorder: Bleuler Revisited. *Frontiers in psychiatry*, 10, 328. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00328>
- López-Muñoz, F., Shen, W. W., D'Ocon, P., Romero, A., & Álamo, C. (2018). A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *International journal of molecular sciences*, 19(7), 2143. <https://doi.org/10.3390/ijms19072143>
- Lowe, K., Allen, D., Jones, E., Brophy, S., Moore, K., James, W. (2007). Challenging behaviours: prevalence and topographies. *J Intellect Disabil Res*;51 Pt 8:625-36.
- Luan, S., Wan, H., Wang, S., Li, H., & Zhang, B. (2017). Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 609–620. <https://doi.org/10.2147/NDT.S127453>
- Malhi, G. S., Bell, E., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Hazell, P., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Porter, R., Singh, A. B., & Murray, G. (2021). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 55(1), 7–117. <https://doi.org/10.1177/0004867420979353>
- Maneeton, N., Maneeton, B., Srisurapanont, M., & Martin, S. D. (2012). Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *BMC psychiatry*, 12, 160. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-160>
- Maneeton, N., Maneeton, B., Woottiluk, P., Likhitsathian, S., Suttajit, S., Boonyanaruthee, V., & Srisurapanont, M. (2016). Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug design, development and therapy*, 10, 259–276. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S89485>
- Mauri, M. C., Paletta, S., Di Pace, C., Reggiori, A., Ciriigliaro, G., Valli, I., & Altamura, A. C. (2018). Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. *Clinical pharmacokinetics*, 57(12), 1493–1528. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0664-3>
- McElroy, S. L., Weisler, R. H., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., Agambaram, V., Merideth, C., Nordenhem, A., Young, A. H., & EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *The Journal of clinical psychiatry*, 71(2), 163–174. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04942gre>
- McIntyre, A., Gendron, A., & McIntyre, A. (2007). Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depression and anxiety*, 24(7), 487–494. <https://doi.org/10.1002/da.20275>
- McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., Malhi, G. S., Nierenberg, A. A., Rosenblatt, J. D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A. H., & Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. *Lancet (London, England)*, 396(10265), 1841–1856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
- Medda, P., Perugi, G., Zanello, S., Ciuffa, M., Rizzato, Meltzer H. Y. (2004). What's atypical about atypical antipsychotic drugs?. *Current opinion in pharmacology*, 4(1), 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2003.09.010>
- Meltzer, H. Y. (2013). Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annual review of medicine*, 64, 393–406. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050911-161504>
- Merideth, C., Cutler, A. J., She, F., & Eriksson, H. (2012). Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, placebo controlled and active-controlled study. *International clinical psychopharmacology*, 27(1), 40–54. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834d9f49>
- Mitchell, M., Kothare, P., Bergstrom, R., Zhao, F., Jen, K. Y., Walker, D., Johnson, J., & McDonnell, D. (2013). Single- and multiple-dose pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of olanzapine long-acting injection: an open-label, multicenter, nonrandomized study in patients with schizophrenia. *Clinical therapeutics*, 35(12), 1890–1908. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.09.023>
- Miura, T., Noma, H., Furukawa, T. A., Mitsuyasu, H., Tanaka, S., Stockton, S., Salanti, G., Motomura, K., Shimano-Katsuki, S., Leucht, S., Cipriani, A., Geddes, J. R., & Kanba, S. (2014). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 1(5), 351–359. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70314-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70314-1)

- Monti, J. M., & Monti, D. (2004). Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep medicine reviews*, 8(2), 133–148. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(02\)00158-2](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(02)00158-2)
- National Guideline Alliance (UK). (2017). *Eating Disorders: Recognition and Treatment*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
- Nemeroff, C. B. (2003). Safety of available agents used to treat bipolar disorder: focus on weight gain. *J Clin Psychiatry*, 64:532-9.
- Nestsiarovich, A., Gaudiot, C. E. S., Baldessarini, R. J., Vieta, E., Zhu, Y., & Tohen, M. (2022). Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 54, 75–89. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.08.264>
- Nierenberg, A. A., Agustini, B., Köhler-Forsberg, O., Cusin, C., Katz, D., Sylvia, L. G., Peters, A., & Berk, M. (2023). Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: A Review. *JAMA*, 330(14), 1370–1380. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.18588>
- Ogawa, Y., Tajika, A., Takeshima, N., Hayasaka, Y., & Furukawa, T. A. (2014). Mood stabilizers and antipsychotics for acute mania: a systematic review and meta-analysis of combination/augmentation therapy versus monotherapy. *CNS Drugs*, 28(11), 989–1003. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0197-8>
- Pacchiarotti, I., Bond, D. J., Baldessarini, R. J., Nolen, W. A., Grunze, H., Licht, R. W., Post, R. M., Berk, M., Goodwin, G. M., Sachs, G. S., Tondo, L., Findling, R. L., Youngstrom, E. A., Tohen, M., Undurraga, J., González-Pinto, A., Goldberg, J. F., Yildiz, A., Altshuler, L. L., Calabrese, J. R., ... Vieta, E. (2013). *The International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) task force
- Pani, L. (2014). *The place for treatments of associated neuropsychiatric and other symptoms*. London, UK: Workshop on Alzheimer's Disease, European Medicines Agency; November 25, 2014. Published June 22, 2005.
- Remington, G., Hahn, M. K., Agarwal, S. M., Chintoh, A., & Agid, O. (2021). Schizophrenia: Antipsychotics and drug development. *Behavioural brain research*, 414, 113507. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113507>
- report on antidepressant use in bipolar disorders. *The American journal of psychiatry*, 170(11), 1249–1262. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020185>
- Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Grosej, L., Ellis, J. G., Espie, C. A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., Gonçalves, M., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P. J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Pevernagie, D., Verbraecken, J., Weeß, H. G., ... Spiegelhalder, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research*, 26(6), 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- Rothschild, A. J., Williamson, D. J., Tohen, M. F., Schatzberg, A., Andersen, S. W., Van Campen, L. E., Sanger, T. M., & Tollefson, G. D. (2004). A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *Journal of clinical psychopharmacology*, 24(4), 365–373. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000130557.08996.7a>
- Sheehan, J. J., Sliwa, J. K., Amatniek, J. C., Grinspan, A., & Canuso, C. M. (2010). Atypical antipsychotic metabolism and excretion. *Current drug metabolism*, 11(6), 516–525. <https://doi.org/10.2174/138920010791636202>
- Shelton, R. C., Tollefson, G. D., Tohen, M., Stahl, S., Gannon, K. S., Jacobs, T. G., Buras, W. R., Bymaster, F. P., Zhang, W., Spencer, K. A., Feldman, P. D., & Meltzer, H. Y. (2001). A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *The American journal of psychiatry*, 158(1), 131–134. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.1.131>
- Sherzad Qadir, Z., Ball, P. A., & Morrissey, H. (2023). Efficacy and Tolerance of Antipsychotics Used for the Treatment of Patients Newly Diagnosed with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacy (Basel, Switzerland)*, 11(6), 175. <https://doi.org/10.3390/pharmacy11060175>
- 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, 757–777. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321>
- Stafford, R. S. (2008). Regulating off-label drug use – Rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*, 358:1427–9.
- Stip, E. (2000). Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 25(2), 137–153.
- Strejilevich, S., Vázquez, G., García Boneto, G., Zaratiegui, R., Vilapriño, J. J., Herbst, L., Silva, A., Lupu, C., & Cetkovich-Bakmas, M. (2010a). [2nd Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders 2010]. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 21 Suppl II, Consenso, 3–55. <https://doi.org/10.1267/science.040579197>
- Thase, M. E., Corya, S. A., Osuntokun, O., Case, M., Henley, D. B., Sanger, T. M., Watson, S. B., & Dubé, S. (2007). A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(2), 224–236. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0207>
- Thase, M. E., Macfadden, W., Weisler, R. H., Chang, W., Paulsson, B., Khan, A., Calabrese, J. R., & BOLDER II Study Group (2006). Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(6), 600–609. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000248603.76231.b7>
- Thompson, W., Quay, T. A. W., Rojas-Fernandez, C., Farrell, B., & Bjerre, L. M. (2016). Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep medicine*, 22, 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.04.003>
- Thyrum, P. T., Fabre, L. F., Wong, Y. W. J., Ewing, B. J., & Yeh, C. (1996). Multiple-dose pharmacokinetics of ICI 204,636 in schizophrenic men and women. *In Psychopharmacology Bulletin* (Vol. 32, No. 3, pp. 525-525).
- Tohen, M., Calabrese, J. R., Sachs, G. S., Banov, M. D., Detke, H. C., Risser, R., Baker, R. W., Chou, J. C., & Bowden, C. L. (2006). Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *The American journal of psychiatry*, 163(2), 247–256. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.247>
- Tohen, M., Chengappa, K. N., Suppes, T., Zarate, C. A., Jr, Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G. S., Kupfer, D. J., Baker, R. W., Risser, R. C., Keeter, E. L., Feldman, P. D., Tollefson, G. D., & Breier, A. (2002). Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of general psychiatry*, 59(1), 62–69. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.1.62>

- Tohen, M., Greil, W., Calabrese, J. R., Sachs, G. S., Yatham, L. N., Oerlinghausen, B. M., Koukopoulos, A., Cassano, G. B., Grunze, H., Licht, R. W., Dell'Osso, L., Evans, A. R., Risser, R., Baker, R. W., Crane, H., Dossenbach, M. R., & Bowden, C. L. (2005). Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *The American journal of psychiatry*, *162*(7), 1281–1290. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1281>
- Tohen, M., Kanba, S., McIntyre, R. S., Fujikoshi, S., & Katagiri, H. (2014). Efficacy of olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression with mixed features. *Journal of affective disorders*, *164*, 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.003>
- Tohen, M., McIntyre, R. S., Kanba, S., Fujikoshi, S., & Katagiri, H. (2014). Efficacy of olanzapine in the treatment of bipolar mania with mixed features defined by DSM-5. *Journal of affective disorders*, *168*, 136–141. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.039>
- Tohen, M., Mintz, J., & Bowden, C. L. (2016). Analysis of bipolar maintenance treatment with lithium versus olanzapine utilizing Multi-state Outcome Analysis of Treatments (MOAT). *Bipolar disorders*, *18*(3), 282–287. <https://doi.org/10.1111/bdi.12383>
- Tohen, M., Strakowski, S. M., Zarate, C., Jr, Hennen, J., Stoll, A. L., Suppes, T., Faedda, G. L., Cohen, B. M., Gebre-Medhin, P., & Baldessarini, R. J. (2000). The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biological psychiatry*, *48*(6), 467–476. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00915-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00915-x)
- Tohen, M., Vieta, E., Calabrese, J., Ketter, T. A., Sachs, G., Bowden, C., Mitchell, P. B., Centorrino, F., Risser, R., Baker, R. W., Evans, A. R., Beymer, K., Dube, S., Tollefson, G. D., & Breier, A. (2003). Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Archives of general psychiatry*, *60*(11), 1079–1088. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.11.1079>
- Trivedi, M. H., Thase, M. E., Osuntokun, O., Henley, D. B., Case, M., Watson, S. B., Campbell, G. M., & Corya, S. A. (2009). An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression. *The Journal of clinical psychiatry*, *70*(3), 387–396. <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04064>
- Wang, Z., Zhang, D., Du, Y., Wang, Y., Huang, T., Ng, C. H., Huang, H., Pan, Y., Lai, J., & Hu, S. (2023). Efficacy of Quetiapine Monotherapy and Combination Therapy for Patients with Bipolar Depression with Mixed Features: A Randomized Controlled Pilot Study. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, *16*(2), 287. <https://doi.org/10.3390/ph16020287>
- Weisler, R. H., Nolen, W. A., Neijber, A., Hellqvist, A., Paulsson, B., & Trial 144 Study Investigators (2011). Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *The Journal of clinical psychiatry*, *72*(11), 1452–1464. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m06878>
- Weisler, R., Joyce, M., McGill, L., Lazarus, A., Szamosi, J., Eriksson, H., & Moonstone Study Group (2009). Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS spectrums*, *14*(6), 299–313. <https://doi.org/10.1017/s1092852900020307>
- Whiteford, H. A., Ferrari, A. J., Degenhardt, L., Feigin, V., & Vos, T. (2015). The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PloS one*, *10*(2), e0116820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116820>
- Wright, P., Lindborg, S. R., Birkett, M., Meehan, K., Jones, B., Alaka, K., Ferchland-Howe, I., Pickard, A., Taylor, C. C., Roth, J., Battaglia, J., Bitter, I., Chouinard, G., Morris, P. L., & Breier, A. (2003). Intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in acute schizophrenia: antipsychotic efficacy and extrapyramidal safety during the first 24 hours of treatment. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, *48*(11), 716–721. <https://doi.org/10.1177/070674370304801102>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., McIntyre, R. S., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *20*(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. v., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. v., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *20*(2), 97–170.
- Young AH, McElroy SL, Olausson B, Paulsson B; Embolden I (D1447C00001); Young, A. H., McElroy, S. L., Olausson, B., Paulsson, B., Embolden I (D1447C00001), & Embolden II (D1447C00134) Investigators (2014). A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *15*(2), 96–112. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.665177>
- Young, A. H., McElroy, S. L., Bauer, M., Phillips, N., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., & EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(2), 150–162. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04995gre>
- Young, J. W., Henry, B. L., & Geyer, M. A. (2011). Predictive animal models of mania: hits, misses and future directions. *British journal of pharmacology*, *164*(4), 1263–1284. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01318.x>
- Zhang, J. P., Gallego, J. A., Robinson, D. G., Malhotra, A. K., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology*, *16*(6), 1205–1218. <https://doi.org/10.1017/S1461145712001277>

VOLVER A LA REALIDAD CONECTARSE CON LA VIDA



ONOTRAN OLANZAPINA

Tratamiento de la esquizofrenia y mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento.
Prevención del episodio maniaco de moderado a grave y de recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maniaco.

5 mg x28 comp. y **10 mg** x28 comp.

PAMI

CON BIOEQUIVALENCIA FDA



ONOTRAN RAPID OLANZAPINA ODT

Tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y de trastornos psicóticos relacionados.
Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar.

5 mg x28 comp. dispersables y **10 mg** x28 comp. dispersables

CON BIOEQUIVALENCIA FDA

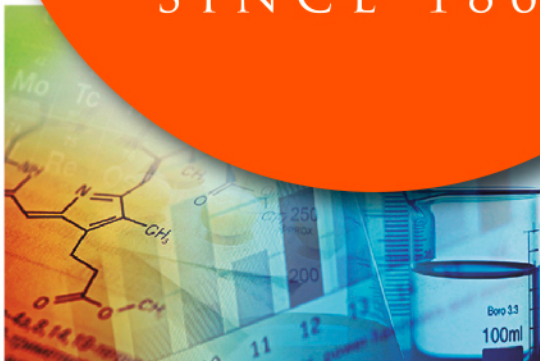


CALIDAD INTERNACIONAL
EN MEDICAMENTOS



SINCE 1868

UNICA LINEA CON BIOEQUIVALENCIA FDA



CALIDAD INTERNACIONAL
EN MEDICAMENTOS