

Polifarmacia psiquiátrica en personas con esquizofrenia en un establecimiento público de salud mental en Lima.

Psychiatric polypharmacy in people with schizophrenia in a public mental health facility in Lima.

Santiago Stucchi-Portocarrero^{1,2,a,b}, Javier E. Saavedra^{1,2,a,c}

RESUMEN

Objetivos: El presente estudio busca identificar retrospectivamente la prevalencia de polifarmacia psiquiátrica en pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia que reciben atención ambulatoria en el Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi” (Lima, Perú). **Material y Métodos:** Se revisaron 430 historias clínicas de pacientes con diagnóstico único de esquizofrenia, supuestamente estables clínicamente, atendidos en Consulta Externa de la Dirección de Adultos o en el Módulo de Intervención Breve del Instituto, durante el año 2016. **Resultados:** El 84,4% de la muestra recibió más de un psicofármaco, con un promedio de 3,0 psicofármacos por paciente; el 40,5% recibió más de un antipsicótico, con un promedio de 1,5 antipsicóticos por paciente; al 96,2% de los que recibían antipsicóticos de depósito, se agregó uno o más psicofármacos, y al 86,2%, uno o más antipsicóticos por vía oral. Como psicofármacos adicionales, el 50,9% tomaba una benzodiazepina, el 47,0% un anticolinérgico, el 24,4% un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina, y el 21,2%, por lo menos un estabilizador del ánimo. El número de psicofármacos en general y antipsicóticos en particular se asoció significativamente con hospitalizaciones previas, antecedente de terapia electroconvulsiva, uso de antipsicóticos de primera generación y uso de antipsicóticos de depósito. **Conclusiones:** Se encontró una elevada prevalencia de polifarmacia psiquiátrica en la población estudiada, lo que debe motivar la revisión de las guías de práctica clínica y la elaboración de normas que regulen el uso de psicofármacos.

PALABRAS CLAVE: Polifarmacia, psicofármacos, psiquiatría, esquizofrenia. (Fuente: DeCS BIREME)

SUMMARY

Objectives: The present study attempts to identify retrospectively the prevalence of psychiatric polypharmacy among patients with the diagnosis of schizophrenia who receive outpatient care at the National Institute of Mental Health “Honorio Delgado - Hideyo Noguchi” (Lima, Perú). **Material and Methods:** Four-hundred thirty clinical records of supposedly clinically stable patients with a single diagnosis of schizophrenia, which were assisted in the External Consultation of the Adult Directorate or in the Brief Intervention Module of the Institute during the year 2016, were reviewed. **Results:** Of the sample, 84.4 % received more than one psychotropic drug, with an average of 3.0 psychotropic drugs per patient; 40.5 % received more than one antipsychotic, with an average of 1.5 antipsychotics per patient; 96.2 % of those that received depot antipsychotics received, in addition, one or more psychiatric drugs, and 86.2 % received one or more oral antipsychotics. As additional psychiatric drugs, 50.9 % took a benzodiazepine, 47.0 % an anticholinergic, 24.4 % a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant, and 21.2 %, at least one

¹ Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi. Lima, Perú.

^a Médico psiquiatra; ^b Maestro en medicina; ^c Doctor en medicina

mood stabilizer. The number of psychotropic drugs in general and antipsychotics in particular was significantly associated with previous hospitalizations, history of electroconvulsive therapy, use of first generation antipsychotics and use of depot antipsychotics. **Conclusions:** A high prevalence of psychiatric polypharmacy was found in the studied population, which should motivate the revision of the clinical practice guidelines and the elaboration of norms that regulate the use of psychotropic drugs.

KEYWORDS: Polypharmacy, psychiatric drugs, psychiatry, schizophrenia. (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Se define como polifarmacia psiquiátrica al uso de más de un psicofármaco simultáneamente en un mismo paciente (1); es una práctica muy común en la psiquiatría, la cual ha ido incrementándose con el tiempo (2), variando su frecuencia entre 13% y 90% (3). La polifarmacia puede dividirse en 5 categorías: polifarmacia de la misma clase, polifarmacia multi-clase, polifarmacia coadyuvante, polifarmacia de aumento y polifarmacia total (1). En algunos casos la polifarmacia es aceptable; por ejemplo, el uso de un antipsicótico de alta potencia con un anticolinérgico al inicio del tratamiento para prevenir efectos extrapiramidales, o el uso de clozapina más otro antipsicótico en personas con esquizofrenia refractaria al tratamiento (1,3); otras combinaciones suelen ser injustificadas, como la polifarmacia de la misma clase o el uso indefinido de anticolinérgicos o benzodiazepinas (1,3-5).

En el caso de la esquizofrenia, la literatura científica da preferencia a la monoterapia antipsicótica, postulando la combinación como un último recurso (6-8). Una revisión encontró que la combinación más frecuente era el uso de un antipsicótico de primera generación más uno de segunda generación (9). Se ha argumentado que la polifarmacia en la esquizofrenia puede ser válida durante la descompensación psicótica, debiendo pasarse a la monoterapia en la etapa de mantenimiento; no obstante, un estudio encontró que la polifarmacia continuó utilizándose durante más de un año en el 57,7% de pacientes estables (10).

Se han descrito como factores asociados a la polifarmacia: edad joven y sexo masculino (excepto en niños), mayor severidad, cronicidad o inicio temprano de la enfermedad, resistencia al tratamiento, síntomas residuales, deterioro cognitivo, uso de antipsicóticos de depósito, hospitalizaciones involuntarias y frecuentes, escasa educación médica continua independiente e influencia importante de la industria farmacéutica; sorprendentemente, una mayor experiencia clínica por

parte del prescriptor se relacionó con más probabilidad de polifarmacia (11,12). Además del uso simultáneo de más de un antipsicótico, en la esquizofrenia es muy común el uso adicional de antidepresivos, benzodiazepinas y estabilizadores del ánimo, pese a que el respaldo científico es escaso (6,13).

El uso combinado de antipsicóticos incrementa la frecuencia de efectos secundarios tales como sedación, distonía aguda, parkinsonismo, acatisia, hiperprolactinemia y síndrome metabólico. Aunque no se ha encontrado una asociación significativa con síndrome neuroléptico maligno, prolongación del intervalo QT, convulsiones ni daño hepático (14,15), se sugiere a los clínicos ser conservadores en el uso de polifarmacia (16), teniendo en cuenta además que esta práctica se ha asociado con una mayor mortalidad en personas con esquizofrenia (17,18). Asimismo, deben tenerse en cuenta algunas interacciones en particular, que se incrementan con la polifarmacia; por ejemplo, la acción inductora de enzimas hepáticas de la carbamazepina puede disminuir la biodisponibilidad, vida media y efectividad de otros psicofármacos usados conjuntamente (19). Por otro lado, la polifarmacia en general, y el uso de varios antipsicóticos en particular, aumentan los costos del tratamiento (1,20).

Son pocos los estudios llevados a cabo en Latinoamérica sobre este tema. Una tesis hecha en Venezuela encontró polifarmacia “en la gran mayoría” de una población de 60 personas con esquizofrenia (no se tiene el dato exacto) (21). Un estudio en Colombia encontró solo 18,1% de polifarmacia en 3075 personas con esquizofrenia (22). En el Brasil, una investigación reportó una prevalencia de 70% de polifarmacia en 40 pacientes psiquiátricos hospitalizados, la mayor parte con esquizofrenia (23). Otro estudio en el Brasil describió 85,3% de polifarmacia en 2475 pacientes psiquiátricos (24). En el Perú, un estudio multicéntrico hecho en 176 pacientes hospitalizados encontró un uso de 3 o más psicofármacos en el 66,5% (25). Otra investigación más reciente en el Perú describió una asociación significativa entre síndrome metabólico y

uso de más de un antipsicótico de segunda generación (26). También en el Perú, una tesis no publicada estudió un grupo de 125 varones con esquizofrenia y más de un antipsicótico en su tratamiento, describiendo que el sustento científico para la polifarmacia era total en el 2% de los casos, parcial en el 47% y nulo en el 51% (27). A nuestro entender, se hace necesario entonces obtener información reciente sobre el uso de polifarmacia en pacientes que sufren esquizofrenia en nuestro país, considerando que los patrones de prescripción psicofarmacológica sufren cambios notables con el tiempo (2).

El objetivo del presente trabajo fue identificar la prevalencia de la polifarmacia psiquiátrica entre los usuarios con esquizofrenia que reciben atención ambulatoria en el Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi” (Lima, Perú).

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio observacional transversal, que consistió en la revisión de historias clínicas de pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico psiquiátrico único de esquizofrenia (F20.x, CIE 10) y un tiempo mínimo de tratamiento de 6 meses, que recibieron atención en el servicio de Consulta Externa de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada de Adultos y Adultos Mayores (CEA), o en el Módulo de Intervención Breve (MIB) (actual Unidad de Diagnóstico e Intervención Breve) del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi” (INSM) (Lima, Perú), entre enero y diciembre del año 2016. Se consideró solo la prescripción de la última atención en el año

2016 en alguno de los servicios mencionados, que no estuviera precedida por una hospitalización o atención de emergencia durante los 6 meses previos. El tamaño muestral calculado inicialmente fue de 384 pacientes. Sin embargo, durante la recolección de datos se observó que en el 11 % de los casos no se pudo conocer el tiempo de tratamiento, por lo cual la muestra se elevó hasta 430.

En cuanto al análisis estadístico, se hizo en primer lugar un análisis univariado, estimándose las frecuencias de las variables cualitativas, y el promedio y desviación estándar de las variables cuantitativas. Luego se llevó a cabo el análisis bivariado, utilizándose la prueba U de Mann-Whitney al comparar una variable cualitativa con una cuantitativa, la correlación de Spearman al comparar dos variables cuantitativas, y la prueba exacta de Fischer al comparar dos variables cualitativas. Finalmente se hizo un análisis multivariado. El nivel de significancia se consideró en 0,05. El programa estadístico utilizado fue el Stata 14.

RESULTADOS

Las características de la población estudiada se muestran en la tabla 1, en tanto que los resultados del análisis univariado figuran en las tablas 2 y 3. Cabe resaltar que el 84,4 % de la población estudiada recibió más de un medicamento psiquiátrico en su última atención, con un promedio de 3,0 psicofármacos por paciente, llegándose hasta 8 en un caso. Los medicamentos individuales más prescritos fueron el clonazepam (47,9 %), el biperideno (47,0 %) y la risperidona (43,5 %), en tanto que las clases de psicofármacos más indicadas fueron los antipsicóticos

Tabla 1. Características de la población estudiada, 2016.

Características	n (%)	Promedio ± d.s.
Consulta Externa de Adultos	336 (78,1)	
Módulo de Intervención Breve	94 (21,9)	
Sexo femenino	200 (46,5)	
Sexo masculino	230 (53,5)	
Nunca fue hospitalizado en el INSM ^a	308 (71,6)	
Alguna vez fue hospitalizado en el INSM ^a	122 (28,4)	
Nunca recibió terapia electroconvulsiva	381 (88,6)	
Alguna vez recibió terapia electroconvulsiva	49 (11,4)	
Edad (años)		42,1 + 12,9
Tiempo de tratamiento (años)		17,8 + 10,9
Número de hospitalizaciones en el INSM		0,6 + 1,2

^a Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado - Hideyo Noguchi” (Lima, Perú).

Tabla 2. Frecuencias de clases de medicamentos y categorías de polifarmacia, 2016.

Clases de medicamentos	n (%)
Antipsicóticos de cualquier tipo	428 (99,5)
Antipsicóticos de primera generación	221 (51,4)
Antipsicóticos de segunda generación	325 (75,6)
Antipsicóticos de depósito	132 (30,7)
Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina	105 (24,4)
Antidepresivos tricíclicos	6 (1,4)
Otros antidepresivos	6 (1,4)
Benzodiazepinas	219 (50,9)
Hipnóticos no benzodiazepínicos	0 (0,0)
Estabilizadores del ánimo	91 (21,1)
Anticolinérgicos	202 (47,0)
Antidemenciales	3 (0,7)
Otros psicofármacos	4 (0,9)
Medicamentos no psiquiátricos	21 (4,9)
Psicofármacos de cualquier tipo	430 (100)
Categorías de polifarmacia	n (%)
Polifarmacia de la misma clase	73 (17,0)
Polifarmacia multi-clase	74 (17,2)
Polifarmacia coadyuvante	335 (77,9)
Polifarmacia de aumento	10 (2,3)

de segunda generación (ASG) (75,6 %), los antipsicóticos de primera generación (APG) (51,4 %), las benzodiazepinas (50,9 %) y los anticolinérgicos (47,0 %).

Al 40,5 % de la población se le prescribió más de un antipsicótico, con un promedio de 1,5 antipsicóticos por paciente, llegándose hasta 4 en 2 casos. Dos pacientes de la muestra (0,5 %) no recibieron antipsicótico alguno, aunque sí otros psicofármacos. En el subgrupo de los que recibieron más de un antipsicótico, al 67,8 % se le indicó una combinación de APG y ASG, al 16,7 % solo ASG, y al 15,5 % solo APG. El 30,7 % de la muestra recibió un antipsicótico de depósito (AD), sea flufenazina decanoato o haloperidol decanoato; el 96,2 % de este subgrupo recibió uno o más psicofármacos adicionales, al 82,6 % se le agregó por lo menos un antipsicótico por vía oral, y al 11,4 % del mismo subgrupo se le aplicaba biperideno intramuscular conjuntamente con el AD.

El uso del anticolinérgico -exclusivamente biperideno- se dio en el 62,0 % de los que usaban APG (solos o combinados con ASG), pero también

Tabla 3. Frecuencias de cada medicamento prescrito, 2016.

Medicamentos	n (%)
Clonazepam	206 (47,9)
Biperideno	202 (47,0)
Risperidona	187 (43,5)
Clozapina	71 (16,5)
Flufenazina decanoato	67 (15,6)
Haloperidol decanoato	65 (15,1)
Quetiapina	62 (14,4)
Sulpirida	54 (12,6)
Sertralina	50 (11,6)
Fluoxetina	49 (11,4)
Valproato / ácido valproico	39 (9,1)
Carbamazepina	34 (7,9)
Trifluoperazina	28 (6,5)
Olanzapina	22 (5,1)
Haloperidol	20 (4,7)
Aripiprazol	19 (4,4)
Levomepromazina	15 (3,5)
Lamotrigina	11 (2,6)
Atorvastatina	9 (2,1)
Alprazolam	8 (1,9)
Clorpromazina	8 (1,9)
Metformina	6 (1,4)
Mirtazapina	6 (1,4)
Diazepam	5 (1,2)
Topiramato	5 (1,2)
Amisulprida	4 (0,9)
Amitriptilina	4 (0,9)
Litio carbonato	4 (0,9)
Escitalopram	3 (0,7)
Lactulosa	3 (0,7)
Memantina	3 (0,7)
Paroxetina	3 (0,7)
Ranitidina	3 (0,7)
Acetilsalicilato	2 (0,5)
Clomipramina	2 (0,5)
Glibenclamida	2 (0,5)
Modafinilo	2 (0,5)
Propranolol	2 (0,5)
Captopril	1 (0,2)
Clopidogrel	1 (0,2)
Espironolactona	1 (0,2)
Furosemida	1 (0,2)
Gemfibrozilo	1 (0,2)
Levotiroxina	1 (0,2)
Omeprazol	1 (0,2)
Ziprasidona	1 (0,2)

Tabla 4. Factores asociados con la polifarmacia en la población estudiada, 2016.

Total de psicofármacos

Fue significativamente mayor en la CEA que en el MIB ($p < 0,001^a$).

No varió significativamente según el sexo ($p = 0,612^a$).

No varió significativamente según la edad ($p = 0,255^b$).

Se correlacionó significativamente con el tiempo de tratamiento ($p = 0,008^b$, rho de Spearman 0,14).

Se correlacionó significativamente con el antecedente de hospitalizaciones ($p < 0,001^a$).

Se correlacionó significativamente con el antecedente de electrochoque ($p = 0,003^a$).

Se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 1ra generación ($p < 0,001^a$).

No se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 2da generación ($p = 0,706^a$).

Se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de depósito ($p < 0,001^a$).

Total de antipsicóticos

Fue significativamente mayor en la CEA que en el MIB ($p < 0,001^a$).

No varió significativamente según el sexo ($p = 0,400^a$).

No varió significativamente según la edad ($p = 0,266^b$).

No se correlacionó significativamente con el tiempo de tratamiento ($p = 0,751^b$, rho de Spearman 0,02).

Se correlacionó significativamente con el antecedente de hospitalizaciones ($p < 0,001^a$).

Se correlacionó significativamente con el antecedente de electrochoque ($p = 0,015^a$).

Se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 1ra generación ($p < 0,001^a$).

Se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 2da generación ($p < 0,001^a$).

Se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de depósito ($p < 0,001^a$).

Uso de benzodiacepinas

No hubo diferencia significativa entre la CEA y el MIB ($p = 0,294^c$).

No varió significativamente según el sexo ($p = 1,000^c$).

No varió significativamente según la edad ($p = 0,096^a$).

No se correlacionó significativamente con el tiempo de tratamiento ($p = 0,098^a$).

No se correlacionó significativamente con el antecedente de hospitalizaciones ($p = 0,454^c$).

No se correlacionó significativamente con el antecedente de electrochoque ($p = 0,367^c$).

Se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 1ra generación ($p < 0,001^c$).

Se correlacionó inversamente con el uso de antipsicóticos de 2da generación ($p = 0,034^c$).

No se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de depósito ($p = 0,076^c$).

Uso de anticolinérgicos

Fue significativamente mayor en la CEA que en el MIB ($p < 0,001^c$).

No varió significativamente según el sexo ($p = 0,177^c$).

No varió significativamente según la edad ($p = 0,085^a$).

Se correlacionó significativamente con el tiempo de tratamiento ($p = 0,002^a$).

Se correlacionó significativamente con el antecedente de hospitalizaciones ($p = 0,004^c$).

Se correlacionó significativamente con el antecedente de electrochoque ($p = 0,022^c$).

Se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 1ra generación ($p < 0,001^c$).

Se correlacionó inversamente con el uso de antipsicóticos de 2da generación ($p = 0,018^c$).

Se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de depósito ($p < 0,001^c$).

Uso de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina

Fue significativamente mayor en la CEA que en el MIB ($p < 0,001^c$).

No varió significativamente según el sexo ($p = 0,654^c$).

No varió significativamente según la edad ($p = 0,500^a$).

No se correlacionó significativamente con el tiempo de tratamiento ($p = 0,975^a$).

Se correlacionó significativamente con el antecedente de hospitalizaciones ($p = 0,013^c$).

No se correlacionó significativamente con el antecedente de electrochoque ($p = 1,000^c$).

Se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 1ra generación ($p = 0,004^c$).

No se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 2da generación ($p = 0,296^c$).

No se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de depósito ($p = 0,068^c$).

Uso de estabilizadores del ánimo

No hubo diferencia significativa entre la CEA y el MIB ($p = 0,062^c$).

No varió significativamente según el sexo ($p = 0,478^c$).

No varió significativamente según la edad ($p = 0,350^a$).

No se correlacionó significativamente con el tiempo de tratamiento ($p = 0,383^a$).

Se correlacionó significativamente con el antecedente de hospitalizaciones ($p = 0,019^c$).

No se correlacionó significativamente con el antecedente de electrochoque ($p = 0,194^c$).

No se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 1ra generación ($p = 0,637^c$).

No se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 2da generación ($p = 0,785^c$).

No se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de depósito ($p = 1,000^c$).

^a U de Mann Whitney, ^b Correlación de Spearman, ^c Prueba exacta de Fischer

en el 15,0 % de los que usaban solo ASG, incluyendo 5 de los 31 que tomaban clozapina como único antipsicótico. Al 24,4 % del total se le recetó un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina (ISRS) (principalmente sertralina o fluoxetina), y al 21,2 %, uno o dos estabilizadores del ánimo (EA) (principalmente valproato o carbamazepina). Entre los tipos de polifarmacia predominó la coadyuvante, en el 77,9 % de los casos; la polifarmacia de la misma clase se dio en el 17,0 % de la muestra. La prescripción de medicamentos no psiquiátricos por parte del médico psiquiatra tratante se dio solo en el 4,9 % de los casos.

La tabla 4 muestra los resultados del análisis bivariado; en primer lugar, en la CEA se prescribieron significativamente más psicofármacos en general, más antipsicóticos, más ISRS y más anticolinérgicos que en el MIB; el análisis multivariado mostró que

la asociación significativa se mantuvo luego de hacer el ajuste por tiempo de tratamiento y antecedente de hospitalización. El número total de psicofármacos se asoció significativamente con el antecedente de hospitalizaciones previas, el antecedente de terapia electroconvulsiva, el uso de APG y el uso de AD. El número de antipsicóticos se asoció significativamente con el antecedente de hospitalizaciones previas, el antecedente de terapia electroconvulsiva, el uso tanto de APG como de ASG, y el uso de AD; sin embargo, al excluir los casos combinados, el número de antipsicóticos era significativamente mayor entre los que usaban solo APG que entre los que usaban solo ASG. El uso de benzodiazepinas se asoció significativamente con el uso de APG e inversamente con el uso de ASG. El uso de anticolinérgicos se asoció significativamente con el tiempo de tratamiento, el antecedente de hospitalizaciones previas, el

antecedente de terapia electroconvulsiva, el uso de APG y el uso de AD, e inversamente con el uso de ASG. El uso de ISRS se asoció significativamente con el antecedente de hospitalizaciones previas y el uso de APG. Y el uso de EA se asoció significativamente solo con el antecedente de hospitalizaciones previas.

DISCUSIÓN

El presente estudio encontró una elevada frecuencia de polifarmacia total y uso de varios antipsicóticos entre las personas con diagnóstico único de esquizofrenia, supuestamente estables clínicamente, que recibieron atención ambulatoria en el INSM durante el año 2016. Cabe decir que el uso de 3 o más psicofármacos en la presente investigación (57,2 %) se dio en un porcentaje ligeramente menor al registrado en el estudio multicéntrico citado antes, publicado en el Perú hace 30 años (66,5 %) (25), pero debe repararse en que este último se llevó a cabo en una población hospitalizada, por lo que se hubiera esperado una mayor diferencia, dado que en los pacientes hospitalizados se suelen utilizar más medicamentos y a dosis mayores que en los de consulta externa. Particularmente, el uso de AD fue acompañado de otro psicofármaco, incluyendo generalmente otro antipsicótico, en un porcentaje muy alto; considerando que los AD suelen prescribirse precisamente a aquellas personas con mal cumplimiento de la vía oral o intolerancia hacia la misma, su uso simultáneo en forma permanente podría ser contradictorio (28). Un dato singular lo constituye la prescripción de biperideno intramuscular conjuntamente con el AD, práctica completamente injustificable desde el punto de vista farmacológico, teniendo en cuenta que el biperideno inyectable es de acción corta, y su tiempo de vida media ni siquiera coincide con el máximo riesgo de efectos extrapiramidales que podría inducir el AD (29). La combinación antipsicótica más frecuente fue la de un APG con un ASG, lo que va de acuerdo con lo descrito en la literatura (9).

Es de notar, asimismo, la gran frecuencia de polifarmacia coadyuvante, a la cual contribuyó principalmente la prescripción añadida de anticolinérgicos y benzodiazepinas, pese a tratarse de una población con un tiempo de tratamiento promedio de 18 años y en ningún caso menor de 6 meses; es más, el uso de anticolinérgicos se asoció significativamente con mayor tiempo de tratamiento. Debe recordarse al respecto que la literatura médica recomienda no utilizar anticolinérgicos o benzodiazepinas más allá de algunos meses, debido a su potencial adictivo y

al riesgo de deterioro cognitivo (4,5). También fue bastante difundido el uso adicional de ISRS y EA, aunque en muy pocos casos se justifica en la historia clínica el motivo de aquel agregado y pese a que el respaldo científico es escaso (6,13). Cabe decir que la levomepromazina en el INSM suele ser prescrita exclusivamente como medicamento hipnótico, como también a veces, la clorpromazina. Se ha asumido que el uso del biperideno en usuarios de clozapina fue para contrarrestar la sialorrea, aunque esto no siempre es justificado en las historias clínicas.

La mayor prescripción de psicofármacos en la CEA, en comparación al MIB, no se relacionó con el tiempo de tratamiento ni con el antecedente de hospitalizaciones previas. Tomando en cuenta que el MIB ha tenido como función la atención inicial de los usuarios que acuden al INSM, en tanto que a la CEA debían llegar supuestamente los pacientes de tratamiento difícil, podría argumentarse que la mayor complejidad de los casos sería la explicación para la mayor polifarmacia. Sin embargo, por lo menos hasta el 2016 no se conocían con claridad los criterios para definir la alta complejidad en el INSM, y además no se sabe si realmente se cumplía con aquella diferenciación. Por otro lado, si bien la complejidad o la resistencia al tratamiento pueden hacer necesario el uso de varios psicofármacos, esto no tendría que aplicarse a la mayoría de los casos, y por lo general no justifica la polifarmacia de la misma clase, el uso de tres o más antipsicóticos, o la prescripción indefinida de benzodiazepinas o antiparkinsonianos (1,3). Cabe entonces plantear que la diferencia podría obedecer principalmente a hábitos de prescripción propios de los médicos de cada servicio.

La asociación de polifarmacia con hospitalización anterior y uso de AD ha sido descrita previamente (7,11), y tendría que ver con la mayor probabilidad de resistencia al tratamiento y escasa adherencia; similar sería el caso del antecedente de electrochoque. La asociación entre prescripción de anticolinérgicos y benzodiazepinas y uso de APG va conforme a la mayor capacidad de éstos para inducir efectos extrapiramidales, en comparación a los ASG. Cabe resaltar que el sexo y la edad no se asociaron con otras variables, y que el tiempo de tratamiento se asoció significativamente solo con el uso de anticolinérgicos.

Como limitaciones del estudio debe mencionarse, en primer lugar, la escasez de datos y la ilegitimidad de lo anotado en una proporción considerable de historias clínicas, lo que impidió en muchos casos

conocer el tiempo de tratamiento, clasificar el tipo de polifarmacia o precisar la estabilidad clínica de los pacientes, la que debió asumirse solamente en base a no haber sido recientemente hospitalizados o atendidos en emergencia; por lo mismo, tampoco fue posible estudiar variables como resistencia al tratamiento, índice de masa corporal, hallazgos de laboratorio, hospitalizaciones en otros establecimientos de salud, condición socio-económica o uso de seguros de salud. En segundo lugar, la condición del INSM como establecimiento especializado podría plantear un sesgo de selección hacia personas con tratamientos complejos, pero como se mencionó antes, la complejidad no estaba claramente definida, no está demostrado que se haya cumplido y no respalda todos los casos de polifarmacia ni el uso indefinido de benzodiacepinas o anticolinérgicos. Creemos entonces que ninguna de las limitaciones mencionadas invalida las conclusiones principales de la presente investigación, y que cifras similares de polifarmacia psiquiátrica podrían encontrarse también en otros establecimientos o servicios psiquiátricos del Perú. Por tal motivo, creemos muy necesaria la revisión de las guías de práctica clínica y la elaboración de normativas que regulen el uso de psicofármacos en las instituciones del estado.

Agradecimiento: Al Dr. Jorge Osada Liy, por su apoyo con los análisis estadísticos.

Correspondencia:

Santiago Stucchi-Portocarrero
 Universidad Peruana Cayetano Heredia
 Av. Honorio Delgado 430, Lima 31, Perú
 Correo electrónico: santiago.stucchi.p@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Association of State Mental Health Program Directors. Technical report on psychiatric polypharmacy. Alexandria, VA: National Association of State Mental Health Program Directors; 2001. (Citado el 15 noviembre del 2017) Disponible en: <http://www.nasmhpd.org/sites/default/files/Polypharmacy.pdf>
2. Heald A, Livingston M, Yung A, De Hert MA. Prescribing in schizophrenia and psychosis: Increasing polypharmacy over time. *Hum Psychopharmacol*. 2017; 32 (2): 10.
3. Kukreja S, Kalra G, Shah N, Shrivastava A. Polypharmacy in Psychiatry: A review. *Mens Sana Monogr*. 2013; 11 (1): 82–99.
4. Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: Focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry and Clin Neurosci*. 2014; 68: 37–49.
5. Lader M. Benzodiazepines revisited – will we ever learn? *Addiction*. 2011; 106 (12): 2086–109.
6. World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2006; 7 (1): 5–40.
7. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17 (7): 1083–93.
8. National Collaborating Centre for Mental Health. Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014. (Citado el 15 noviembre del 2017) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248060/>
9. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res*. 2012; 138 (1): 18–28.
10. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry*. 2005; 5 (1): 26.
11. Correll CU, Gallego JA. Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice. *Psychiatr Clin North Am*. 2012; 35 (3): 661–81.
12. Correll CU, Shaikh L, Gallego JA, Nachbar J, Olshanskiy V, Kishimoto T, et al. Antipsychotic polypharmacy: prescriber attitudes, knowledge and behavior. *Schizophr Res*. 2011; 131 (1–3): 58–62.
13. Ballon J, Stroup TS. Polypharmacy for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26 (2): 208–13.
14. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and Tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11 (4): 527–542.
15. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res*. 2007; 89 (1–3): 91–100.
16. Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Uchida H. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT Interval: A systematic review. *Can J Psychiatry*. 2015; 60(5):215–22.
17. Auquier P, Lancon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; 15 (12): 873–9.
18. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic

- medication and mortality. *Br J Psychiatry*. 2006; 188: 122-127.
19. Ketter TA, Wang PW, Post RM. Carbamazepine and oxcarbazepine. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Textbook of psychopharmacology*. Fourth edition. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2009. p. 735-765.
 20. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: Squandering precious resources? *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 (2): 93-4.
 21. Malandra N. Esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes: polifarmacia. Tesis de Grado. Caracas, Venezuela: Universidad Central de Venezuela; 1989.
 22. Machado-Alba JE, Morales-Plaza CD. Patrones de prescripción de antipsicóticos en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia. *Biomédica*. 2013; 33: 418-28.
 23. Andrade K, Silva Filho C, Junqueira L. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropiados para idosos: um estudo transversal em instituição psiquiátrica. *J Bras Psiquiatr*. 2016; 65 (2): 149-54.
 24. Costa JO, Ceccato MDGB, Melo APS, Acurcio FA, Guimarães MDC. Gender differences and psychotropic polypharmacy in psychiatric patients in Brazil: a cross-sectional analysis of the PESSOAS Project. *Cad Saude Publica*. 2017; 33 (4): e00168915.
 25. Castillo A. Uso de psicofármacos en la práctica psiquiátrica. *Anales de Salud Mental*. 1987; (3): 75-89.
 26. Ricapa MA, Guimas LB, Ticse R. Perfil metabólico y factores asociados en pacientes con esquizofrenia bajo tratamiento con antipsicóticos que acuden a consulta externa en el Instituto Nacional de Salud Mental (Perú). *Rev Neuropsiquiatr*. 2016; 79 (4): 216-229.
 27. Figueroa RI, Navarro R. Estudio de utilización de medicamentos antipsicóticos en combinación, para manejo de la esquizofrenia tipo paranoide en pacientes hombres del servicio de hospitalización de Psiquiatría General del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Tesis de Grado. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2016.
 28. Brissos S, Ruiz Veguilla M, Taylor D, Balanzá-Martínez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014; 4 (5): 198-219.
 29. Cruzado L, Huayanca H. Sobre el uso de antipsicóticos de depósito y anticolinérgicos parenterales. *Rev Neuropsiquiatr*. 2011; 74 (1): 260-261.

Recibido: 20/03/2018 Aceptado: 03/09/2018
--