



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

**POLIFARMACIA PSIQUIÁTRICA EN
LOS USUARIOS ADULTOS CON
ESQUIZOFRENIA QUE RECIBEN
ATENCIÓN AMBULATORIA EN EL
INSTITUTO NACIONAL
DE SALUD MENTAL
“HONORIO DELGADO –
HIDEYO NOGUCHI”**

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN
EN PSIQUIATRÍA

SANTIAGO STUCCHI PORTOCARRERO

LIMA - PERÚ

2018

ASESOR:

DR. JAVIER SAAVEDRA CASTILLO

Profesor Principal de la Facultad de Medicina de la

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Agradecimiento:

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

Fuente de financiamiento:

Propia.

Resumen

Objetivo: El presente estudio busca identificar la prevalencia de la polifarmacia psiquiátrica entre los usuarios con diagnóstico de esquizofrenia que reciben atención ambulatoria en el Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi” (Lima, Perú). **Metodología:** Se revisaron 430 historias clínicas de pacientes con diagnóstico único de esquizofrenia, supuestamente estables clínicamente, que fueron 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, siendo el promedio de 3,0 psicofármacos por paciente; el 40,5 % recibió más de un antipsicótico, siendo el promedio de 1,5 antipsicóticos por paciente; al 96,2 % de los que recibían antipsicóticos de depósito se le agregó uno o más psicofármacos, y al 86,2 %, uno o más antipsicóticos por vía oral. Como medicamentos adicionales, el 50,9 % de la muestra 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:** En la población estudiada se encontró una elevada prevalencia de polifarmacia psiquiátrica y de uso de varios antipsicóticos. **Palabras clave:** Polifarmacia, psicofármacos, psiquiatría, esquizofrenia.

Abstract

Objective: The present study seeks to identify the prevalence of psychiatric polypharmacy among users diagnosed with schizophrenia who receive outpatient care in the National Institute of Mental Health "Honorio Delgado - Hideyo Noguchi" (Lima, Peru). **Methods:** We review 430 clinical records of supposedly clinically stable patients with a single diagnosis of schizophrenia, who were treated in the outpatient service of Adults Direction or in the Brief Intervention Module of the Institute during the year 2016. **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 antipsychotics orally. As additional medications, 50,9 % took a benzodiazepine, 47,0 % an anticholinergic, 24,4 % a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant, and 21,2 % at least one mood stabilizer. The number of psychoactive 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:** We found a high prevalence of psychiatric polypharmacy and use of several antipsychotics. **Key words:** Polypharmacy, psychiatric drugs, psychiatry, schizophrenia.

Contenido

	Página:
Introducción	1
Marco teórico	2
Planteamiento del problema	6
Justificación	7
Objetivos	8
Metodología	9
Resultados	11
Discusión	19
Conclusiones	23
Recomendaciones	24
Referencias bibliográficas	25

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, que ha ido incrementándose en las últimas décadas con la introducción de nuevos medicamentos (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 un antipsicótico de primera generación más clozapina en personas con esquizofrenia refractaria (1,3). Otras combinaciones suelen ser injustificadas, como la polifarmacia de la misma clase o el uso indefinido de anticolinérgicos o benzodiazepinas como coadyuvantes (1,3-5). Debe tenerse en cuenta que la polifarmacia puede generar mayores efectos adversos e interacciones farmacológicas, escasa adherencia terapéutica, dificultad para determinar qué fármaco es el beneficioso o perjudicial, y aumento de los costos del tratamiento; además los anticolinérgicos y las benzodiazepinas tienen un potencial adictivo (1,3).

Marco teórico

A lo largo del siglo XX se sintetizaron numerosos medicamentos que encontraron su aplicación en el campo de la psiquiatría (6). Particularmente la clorpromazina, introducida en 1950, dio inicio al desarrollo de los fármacos denominados antipsicóticos, por destinarse principalmente al tratamiento de los trastornos psicóticos, entre ellos la esquizofrenia (7). Los beneficios que otorgaron los antipsicóticos, sin embargo, fueron de la mano con los efectos secundarios que generaban entre sus usuarios, tales como somnolencia, hipotensión postural, hiperprolactinemia, disfunción sexual, aumento de peso, efectos anticolinérgicos y, particularmente, efectos extrapiramidales (8,9). La aparición de la clozapina en 1958 -o más bien su reintroducción en 1990, luego de que fuera transitoriamente vetada en muchos países por su potencial para generar agranulocitosis-, fue seguida por otros antipsicóticos con menor perfil de efectos extrapiramidales, que fueron llamados “atípicos” o de segunda generación, en contraste con los “clásicos” o de primera generación (10). Pronto se descubrió que los antipsicóticos de segunda generación tampoco estaban libres de efectos secundarios importantes, asociándose su uso a una mayor frecuencia de aumento de peso, hiperglucemia, hiperlipidemia y síndrome metabólico (10,11).

Por su parte, la esquizofrenia es una condición patológica generalmente crónica y discapacitante, que suele exigir un tratamiento prolongado, el mismo que no siempre es cumplido en forma regular (12,13). Entre los factores que atentan contra la adherencia al tratamiento figuran justamente los efectos secundarios de

la medicación, además del costo y la falta de conciencia de trastorno mental, entre otros (14,15). Por tal motivo cobra importancia el promover el uso racional de los medicamentos psiquiátricos, evitando en lo posible prácticas que incrementen los efectos adversos y el costo del tratamiento, tal como sucede con la polifarmacia (1,3). En este sentido, la literatura científica da preferencia a la monoterapia antipsicótica para el tratamiento de la esquizofrenia, postulando la combinación como un último recurso (16-22); inclusive un metaanálisis reciente no encontró evidencia a favor del uso combinado de antipsicóticos con respecto a la monoterapia (23).

Sin embargo, la polifarmacia en la esquizofrenia puede llegar a ser tan alta como 90% (24), y se ha ido incrementando a lo largo del tiempo (25). Una revisión encontró que la combinación más frecuente era el uso de un antipsicótico de primera generación más uno de segunda generación (26). 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 (27).

Se han descrito como factores asociados a polifarmacia: edad joven y sexo masculino (excepto en niños), mayor severidad, cronicidad o refractariedad de la enfermedad, inicio temprano de la misma, 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 (18,28,29). Una investigación encontró que la principal justificación para la combinación de psicofármacos fue la “experiencia personal”, seguida por “influencia de los colegas” y “medicina basada en datos” (30).

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 (16,31). El uso de anticolinérgicos para prevenir o tratar los efectos extrapiramidales debería limitarse a los primeros meses de tratamiento y solo cuando se utilicen antipsicóticos de primera generación de alta potencia (4). Por otro lado, 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 (32,33). La polifarmacia se ha asociado con una mayor mortalidad en personas con esquizofrenia (34,35); específicamente, una investigación encontró que el uso de más de un antipsicótico reducía la supervivencia de una cohorte de esquizofrénicos seguidos durante 10 años (36), en tanto que otro estudio demostró que la adición de benzodiazepinas aumentaba la mortalidad en personas con esquizofrenia (37). Como se mencionó previamente, la polifarmacia en general, y el uso de varios antipsicóticos en particular, aumentan los costos del tratamiento (1,38,39).

Son pocos los estudios llevados a cabo en Latinoamérica sobre este tema. Una tesis hecha en Venezuela en 1989 encontró polifarmacia “en la gran mayoría” de una población de 60 personas con esquizofrenia (no se tiene el dato exacto) (40). Un estudio realizado en Colombia en el 2013 encontró solo 18,1% de polifarmacia en 3075 personas con esquizofrenia (41). En el Brasil, una investigación del 2016 reportó una prevalencia de 70% de polifarmacia en 40 pacientes psiquiátricos hospitalizados, la mayor parte con esquizofrenia (42), en tanto que otro estudio en el mismo país en el 2017 describió 85,3% de polifarmacia en 2475 pacientes psiquiátricos (43). En el Perú, un estudio multicéntrico hecho en 1987 con 176 pacientes hospitalizados encontró un uso de 3 o más psicofármacos en el 66,46% (44). También en el Perú, una tesis del 2016 estudió un grupo de 125 varones con esquizofrenia, 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%; sin embargo, como se seleccionó de antemano a los pacientes con más de un antipsicótico en su tratamiento, no se determinó propiamente la frecuencia de la polifarmacia (45).

Planteamiento del problema

La polifarmacia es una práctica frecuente en la psiquiatría, particularmente en el tratamiento de personas con trastornos crónicos y discapacitantes, tales como la esquizofrenia, que genera mayores efectos secundarios y un incremento en los costos del tratamiento, disminuyendo la adherencia hacia el mismo.

La importancia del problema se ha visto reflejada en la legislación vigente. Así, el artículo 75° de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, refiere que “La Autoridad de Salud de nivel nacional vela por el uso racional de medicamentos” (46), en tanto que el Objetivo Específico 3.2 del Plan Nacional de Salud, plantea el “Desarrollo de estrategias que mejoran el uso racional y la seguridad de los psicofármacos” (47); específicamente, el Manual de Buenas Prácticas de Prescripción de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud considera como práctica incorrecta la “Sobre-prescripción «polifarmacia» o sub-prescripción de medicamentos” (48).

En este sentido, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia de la polifarmacia psiquiátrica entre los usuarios con diagnóstico de esquizofrenia que reciben atención ambulatoria en el Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”?

Justificación

1. Considerando la escasez de estudios sobre polifarmacia psiquiátrica en el Perú y en Latinoamérica, y que el último que investigó la frecuencia de la misma en nuestro país fue hecho hace 30 años, se hace necesario conocer el estado actual del problema.
2. El conocer la magnitud de la polifarmacia psiquiátrica puede ayudar a que los médicos y otros profesionales de la salud tomen conciencia acerca de este tema.
3. El presente estudio puede servir de base a otros posteriores en los que se investigue la asociación entre polifarmacia psiquiátrica y efectos adversos, o los costos de la polifarmacia en comparación a la monoterapia.
4. Los objetivos del presente estudio van de acuerdo con las normas de salud mencionadas previamente (46-48). En tal sentido, los resultados podrían ayudar a plantear nuevas directivas para el uso racional de los psicofármacos.

Objetivos

General:

Identificar la prevalencia de la polifarmacia psiquiátrica entre los usuarios con diagnóstico de esquizofrenia que reciben atención ambulatoria en el Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi” (INSM).

Específicos:

1. Identificar las prevalencias de las clases de psicofármacos prescritos en la población estudiada.
2. Identificar las prevalencias de las categorías de polifarmacia psiquiátrica en la población estudiada.
3. Identificar los factores asociados a la polifarmacia psiquiátrica en la población estudiada.

Metodología

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) del INSM, entre enero y diciembre del año 2016. Se consideró solo la prescripción de la última atención en alguno de los servicios mencionados en el año 2016, que no estuviera precedida por una hospitalización o atención de emergencia durante los seis meses previos; se consideró el tiempo de seis meses para tener una mayor seguridad de estabilidad clínica. El instrumento usado se encuentra en el Anexo 1.

Para la selección de la muestra se utilizó la fórmula: $n = z^2pq/B^2$, donde $z = 1,96$ para el 95% de intervalo de confianza, $p =$ frecuencia del factor estudiado (en este caso se ha asumido en 0,5), $q = 1 - p$ (0,5 en este caso) y $B =$ error admitido (se ha tomado como 0,05 en este caso), calculándose un tamaño muestral de 384. 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. Las variables analizadas se encuentran en el Anexo 2.

El presente estudio respetó a confidencialidad de los datos de los pacientes, siendo aprobado formalmente por los Comités de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del INSM. El autor no tuvo conflictos de intereses.

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 de segunda generación (ASG) (75,6 %), los antipsicóticos de primera generación (APG) (51,4 %), las benzodiacepinas (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-, pese a tener el diagnóstico de esquizofrenia, no explicándose el motivo en la historia clínica. 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 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 polifarmacia con menor probabilidad de justificación se dio en el 74,7 % de la población estudiada.

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. Finalmente, el uso de EA se asoció significativamente solo con el antecedente de hospitalizaciones previas.

Tabla 1: Características de la población estudiada

Característica	n (%)	Promedio \pm 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	308 (71,6)	-
Alguna vez fue hospitalizado en el INSM	122 (28,4)	-
Nunca recibió terapia electroconvulsiva	381 (88,6)	-
Alguna vez recibió terapia electroconvulsiva	49 (11,4)	-
Edad (años)	-	42,1 \pm 12,9
Tiempo de tratamiento (años)	-	17,8 \pm 10,9
Número de hospitalizaciones en el INSM	-	0,6 \pm 1,2

Tabla 2: Frecuencias de clases de medicamentos y categorías de polifarmacia

Clases de medicamentos	n (%)								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Antipsicóticos de cualquier tipo	2 (0,5)	254 (59,1)	147 (34,2)	25 (5,8)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antipsicóticos de primera generación	209 (48,6)	178 (41,4)	38 (8,8)	5 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antipsicóticos de segunda generación	105 (24,4)	288 (67,0)	37 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antipsicóticos de depósito	298 (69,3)	132 (30,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antidepresivos ISRS	325 (75,6)	105 (24,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antidepresivos tricíclicos	424 (98,6)	6 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otros antidepresivos	424 (98,6)	6 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Benzodiacepinas	211 (49,1)	219 (50,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hipnóticos no benzodiacepínicos	430 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Estabilizadores del ánimo	339 (78,8)	89 (20,7)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anticolinérgicos	228 (53,0)	202 (47,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antidemenciales	427 (99,3)	3 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otros psicofármacos	426 (99,1)	4 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Medicamentos no psiquiátricos	409 (95,1)	14 (3,3)	6 (1,4)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psicofármacos de cualquier tipo	0 (0,0)	67 (15,6)	117 (27,2)	100 (23,3)	87 (20,2)	37 (8,6)	19 (4,4)	2 (0,5)	1 (0,2)
Categorías de polifarmacia	No	Sí	No precisable		Número promedio de psicofármacos por paciente: 3,0 (1-8) Número promedio de antipsicóticos por paciente: 1,5 (0-4)				
Polifarmacia de la misma clase	356 (82,8)	73 (17,0)	1 (0,2)						
Polifarmacia multi-clase	320 (74,4)	74 (17,2)	36 (8,3)						
Polifarmacia coadyuvante	87 (20,2)	335 (77,9)	8 (1,9)						
Polifarmacia de aumento	351 (81,6)	10 (2,3)	69 (16,0)						
Polifarmacia con menor probabilidad de justificación	109 (25,3)	321 (74,7)	0 (0,0)						

Tabla 3: Frecuencias de cada medicamento prescrito

	<u>n (%)</u>
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

<p>Total de psicofármacos</p> <ul style="list-style-type: none"> • En la CEA se recetaron significativamente más psicofármacos que en el MIB ($p < 0,001^*$). • El total de psicofármacos no varió significativamente según el sexo ($p = 0,612^*$). • El total de psicofármacos no varió significativamente según la edad ($p = 0,255^{**}$). • El total de psicofármacos se correlacionó significativamente con el tiempo de tratamiento ($p = 0,008^{**}$, rho de Spearman 0,14). • El total de psicofármacos se correlacionó significativamente con el antecedente de hospitalizaciones ($p < 0,001^*$). • El total de psicofármacos se correlacionó significativamente con el antecedente de electrochoque ($p = 0,003^*$). • El total de psicofármacos se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 1ra generación ($p < 0,001^*$). • El total de psicofármacos no se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 2da generación ($p = 0,706^*$). • El total de psicofármacos se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de depósito ($p < 0,001^*$).
<p>Total de antipsicóticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • En la CEA se recetaron significativamente más antipsicóticos que en el MIB ($p < 0,001^*$). • El total de antipsicóticos no varió significativamente según el sexo ($p = 0,400^*$). • El total de antipsicóticos no varió significativamente según la edad ($p = 0,266^{**}$). • El total de antipsicóticos no se correlacionó significativamente con el tiempo de tratamiento ($p = 0,751^{**}$, rho de Spearman 0,02). • El total de antipsicóticos se correlacionó significativamente con el antecedente de hospitalizaciones ($p < 0,001^*$). • El total de antipsicóticos se correlacionó significativamente con el antecedente de electrochoque ($p = 0,015^*$). • El total de antipsicóticos se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 1ra generación ($p < 0,001^*$). • El total de antipsicóticos se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 2da generación ($p < 0,001^*$). • El total de antipsicóticos se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de depósito ($p < 0,001^*$).
<p>Uso de benzodiacepinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • No hubo diferencia significativa en el uso de benzodiacepinas entre la CEA y el MIB ($p = 0,294^{***}$). • El uso de benzodiacepinas no varió significativamente según el sexo ($p = 1,000^{***}$). • El uso de benzodiacepinas no varió significativamente según la edad ($p = 0,096^*$). • El uso de benzodiacepinas no se correlacionó significativamente con el tiempo de tratamiento ($p = 0,098^*$). • El uso de benzodiacepinas no se correlacionó significativamente con el antecedente de hospitalizaciones ($p = 0,454^{***}$). • El uso de benzodiacepinas no se correlacionó significativamente con el antecedente de electrochoque ($p = 0,367^{***}$). • El uso de benzodiacepinas se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 1ra generación ($p < 0,001^{***}$). • El uso de benzodiacepinas se correlacionó inversamente con el uso de antipsicóticos de 2da generación ($p = 0,034^{***}$). • El uso de benzodiacepinas no se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de depósito ($p = 0,076^{***}$).
<p>* U de Mann Whitney, ** Correlación de Spearman, *** Prueba exacta de Fischer</p>

<p>Uso de anticolinérgicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • En la CEA se recetaron significativamente más anticolinérgicos que en el MIB ($p < 0,001^{***}$). • El uso de anticolinérgicos no varió significativamente según el sexo ($p = 0,177^{***}$). • El uso de anticolinérgicos no varió significativamente según la edad ($p = 0,085^*$). • El uso de anticolinérgicos se correlacionó significativamente con el tiempo de tratamiento ($p = 0,002^*$). • El uso de anticolinérgicos se correlacionó significativamente con el antecedente de hospitalizaciones ($p = 0,004^{***}$). • El uso de anticolinérgicos se correlacionó significativamente con el antecedente de electrochoque ($p = 0,022^{***}$). • El uso de anticolinérgicos se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 1ra generación ($p < 0,001^{***}$). • El uso de anticolinérgicos se correlacionó inversamente con el uso de antipsicóticos de 2da generación ($p = 0,018^{***}$). • El uso de anticolinérgicos se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de depósito ($p < 0,001^{***}$).
<p>Uso de antidepressivos ISRS</p> <ul style="list-style-type: none"> • En la CEA se recetaron significativamente más ISRS que en el MIB ($p < 0,001^{***}$). • El uso de ISRS no varió significativamente según el sexo ($p = 0,654^{***}$). • El uso de ISRS no varió significativamente según la edad ($p = 0,500^*$). • El uso de ISRS no se correlacionó significativamente con el tiempo de tratamiento ($p = 0,975^*$). • El uso de ISRS se correlacionó significativamente con el antecedente de hospitalizaciones ($p = 0,013^{***}$). • El uso de ISRS no se correlacionó significativamente con el antecedente de electrochoque ($p = 1,000^{***}$). • El uso de ISRS se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 1ra generación ($p = 0,004^{***}$). • El uso de ISRS no se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 2da generación ($p = 0,296^{***}$). • El uso de ISRS no se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de depósito ($p = 0,068^{***}$).
<p>Uso de estabilizadores del ánimo</p> <ul style="list-style-type: none"> • No hubo diferencia significativa en el uso de estabilizadores entre la CEA y el MIB ($p = 0,062^{***}$). • El uso de estabilizadores no varió significativamente según el sexo ($p = 0,478^{***}$). • El uso de estabilizadores no varió significativamente según la edad ($p = 0,350^*$). • El uso de estabilizadores no se correlacionó significativamente con el tiempo de tratamiento ($p = 0,383^*$). • El uso de estabilizadores se correlacionó significativamente con el antecedente de hospitalizaciones ($p = 0,019^{***}$). • El uso de estabilizadores no se correlacionó significativamente con el antecedente de electrochoque ($p = 0,194^{***}$). • El uso de estabilizadores no se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 1ra generación ($p = 0,637^{***}$). • El uso de estabilizadores no se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de 2da generación ($p = 0,785^{***}$). • El uso de estabilizadores no se correlacionó significativamente con el uso de antipsicóticos de depósito ($p = 1,000^{***}$).
<p>* U de Mann Whitney, ** Correlación de Spearman, *** Prueba exacta de Fischer</p>

Discusión

El presente estudio encontró una elevada prevalencia de polifarmacia psiquiátrica total y uso de varios antipsicóticos entre las personas con diagnóstico único de esquizofrenia (F20.x, CIE 10), 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 %) (44), pero debe repararse en que este último se llevó a cabo en una población hospitalizada, por lo que se hubiera esperado una mayor diferencia. Particularmente, el uso de AD fue acompañado de otros psicofármacos, 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 (19,49). 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 (50). La combinación antipsicótica más frecuente fue la de un APG con un ASG, lo que va de acuerdo con lo descrito en la literatura (26).

Es de notar, asimismo, la gran prevalencia de polifarmacia coadyuvante, a la cual contribuyó principalmente la prescripción añadida de anticolinérgicos y benzodiacepinas, 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 benzodiacepinas más allá de algunos meses; específicamente el uso crónico de anticolinérgicos se ha relacionado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y empeoramiento de la discinesia tardía (4,5). También fue bastante difundido el uso adicional de ISRS y EA, aunque en muy pocos casos se explica en la historia clínica el motivo de aquel agregado y pese a que el respaldo científico es escaso (16,31). 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 explicado en las historias clínicas.

En base a lo mencionado previamente, se creó el concepto de polifarmacia con menor probabilidad de justificación, para hacer referencia a aquellos casos de polifarmacia que tienen menores probabilidades de sustento científico, en una población como la estudiada. Se consideraron positivos aquellos casos en los que hubo polifarmacia de la misma clase, uso concomitante de antipsicóticos de depósito más antipsicóticos por vía oral, uso de anticolinérgicos o uso de benzodiacepinas, y negativos aquellos casos en los que no se dio ninguna de esas

indicaciones. Debe quedar claro que este concepto es relativo y admite excepciones, de tal modo que algunos casos tomados como polifarmacia con menor probabilidad de justificación podrían haber sido válidos; p. ej: al registrarse a un paciente justo en el momento de transición entre un antipsicótico por vía oral y otro de depósito, o durante una prescripción transitoria de anticolinérgicos o benzodiazepinas, aunque se ha sumido que tales situaciones habrían sido poco frecuentes. Por otro lado, muchos de los casos no considerados como polifarmacia poco justificable podrían más bien haber tenido un sustento dudoso o nulo; p. ej: el uso indefinido de antidepresivos en personas con esquizofrenia sin manifestaciones depresivas o ansiosas claras, o muchos casos de polifarmacia multi-clase. En todo caso, los resultados mostraron una elevada prevalencia para esta variable.

La mayor prescripción de psicofármacos en la CEA en comparación con el MIB, no se relacionó con el tiempo de tratamiento ni con el antecedente de hospitalizaciones previas. Tomando en cuenta que el MIB tiene como función la atención inicial de los usuarios que acuden al INSM, en tanto que a la CEA deben 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, no se han establecido criterios precisos para definir la alta complejidad en el INSM, y además no está claro si realmente se ha cumplido con aquella diferenciación. Por otro lado, la complejidad o la resistencia al tratamiento pueden justificar eventualmente el uso de varios psicofármacos, mas no en forma sistemática, ni tampoco la polifarmacia de la misma clase, el uso de tres o más

antipsicóticos, o la prescripción indefinida de antiparkinsonianos (1,3). En este sentido, la polifarmacia menos probablemente justificable se dio en un porcentaje significativamente mayor en la CEA en comparación con el MIB. 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 (18,28), 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 benzodiacepinas 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 ilegibilidad 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 ha sido claramente definida, no está demostrado que se haya cumplido y no justifica todos los casos de polifarmacia ni el uso indefinido de 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.

Conclusiones

1. En la población estudiada se encontró una elevada prevalencia de polifarmacia psiquiátrica en general y de uso de varios antipsicóticos. Particularmente fue frecuente el uso concomitante de anticolinérgicos, benzodiazepinas, antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y estabilizadores del ánimo.
2. 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.
3. En el servicio de Consulta Externa de Adultos se prescribieron significativamente más psicofármacos en general, más antipsicóticos, más antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y más anticolinérgicos que en el Módulo de Intervención Breve.
4. En la mayor parte de las historias clínicas revisadas no se justificaba claramente el uso de los medicamentos recetados.

Recomendaciones

1. Evitar en lo posible el uso simultáneo y prolongado de varios psicofármacos, particularmente en las personas clínicamente estables y no refractarias al tratamiento psiquiátrico.
2. Evitar en lo posible el uso prolongado de anticolinérgicos y benzodiazepinas en las personas con trastornos psiquiátricos.
3. Precisar en las anotaciones médicas los motivos para cambiar o agregar medicamentos a la terapéutica.
4. Mencionar en las anotaciones médicas los efectos secundarios de la medicación, y hacer un control regular de la presión arterial, índice de masa corporal, glucosa, lípidos, función hepática y electrocardiograma en los usuarios de antipsicóticos.
5. Propiciar una farmacovigilancia efectiva en todos los establecimientos de salud, que vele por el uso racional de los medicamentos psiquiátricos, conforme a la legislación vigente y la literatura científica actual. Con este propósito se recomienda la elaboración de guías de práctica clínica.

Referencias

1. Medical Directors Council and State Medicaid Directors. Alexandria, Virginia: 2001. National Association of State Mental Health Program Directors: Technical Report on Psychiatric Polypharmacy. Disponible en: <http://www.nasmhpd.org/sites/default/files/Polypharmacy.pdf> (último acceso: julio del 2017).
2. Rittmannsberger H. The use of drug monotherapy in psychiatric inpatient treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26: 547–51.
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. Stucchi Portocarrero S. Breve historia de los tratamientos biológicos en la psiquiatría. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2009.
7. Mazana JS, Pereira J, Cabrera R. Cincuenta años de clorpromazina. *Rev Esp Sanid Penit*. 2002; 4: 101-113.
8. Nasrallah HA, Tandon R. Classic antipsychotic medication. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (ed). *Textbook of psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Publishing INC; 2009. p. 533-554.

9. Sadock BJ, Sadock VA. Terapias biológicas. Antagonistas dopaminérgicos: antipsicóticos típicos. En: Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría. 10° ed. Barcelona: Wolters Luwer; 2008. p. 1042-1053.
10. Marder SR, Wirshing DA. Clozapine. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (ed). Textbook of psychopharmacology. Washington: American Psychiatric Publishing INC; 2009. p. 555-571.
11. Sadock BJ, Sadock VA. Terapias biológicas. Antagonistas serotoninérgicos-dopaminérgicos: antipsicóticos atípicos. En: Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría. 10° ed. Barcelona: Wolters Luwer / Lippincot Williams & Wilkins; 2008. p. 1091-1098.
12. Sadock BJ, Sadock VA. Esquizofrenia. En: Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría. 10° ed. Barcelona: Wolters Luwer / Lippincot Williams & Wilkins; 2008. p. 467-497.
13. Jablensky A. Course and outcome of schizophrenia and their prediction. In: Gelder MG, Andreasen N, López-Ibor Jr. JJ, Geddes JR. New Oxford textbook of psychiatry. Oxford University Press. 2nd ed; 2009. p. 568-578.
14. Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. Patient Prefer Adherence. 2017; 11: 449-468.
15. Haddad PM, Brain C, Scott C. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. Patient Relat Outcome Meas. 2014; 5: 43-62.

16. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2006; 7 (1): 5-40.
17. Wang C. Psychopharmacological treatment for schizophrenia: less is more. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015; 27 (6): 368–370.
18. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17 (7): 1083-93.
19. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. Updated edition 2014. NICE Clinical Guidelines, No. 178. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248060/> (último acceso: julio del 2017).
20. Barnes TRE, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011; 25 (5): 383-99.
21. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fòrum de Salut Mental. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_495_Esquizofr_compl_cast_2009.pdf (último acceso: julio del 2017).

22. Ministerio de Salud. Guía Clínica para el Tratamiento de Personas desde Primer Episodio de Esquizofrenia. Santiago: MINSAL; 2009. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Esquizofrenia.pdf> (último acceso: julio del 2017).
23. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, Cao XL, Xiang YT, Zink M, Kane JM, Nielsen J, Leucht S, Correll CU. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*. 2017; 16: 77–89.
24. Ito C, Kubota Y, Sato M. A prospective survey on drug choice for prescriptions for admitted patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clin Neurosci*. 1999; 53: S35-S40.
25. Heald A, Livingston M, Yung A, De Hert MA. Prescribing in schizophrenia and psychosis: Increasing polypharmacy over time. *Hum Psychopharmacol*. 2017; 32 (2): 10.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

29. Correll CU, Shaikh L, Gallego JA, Nachbar J, Olshanskiy V, Kishimoto T, Kane JM. Antipsychotic polypharmacy: prescriber attitudes, knowledge and behavior. *Schizophr Res.* 2011; 131 (1–3): 58–62.
30. Mayet S, Smith M, Olajide D. La lógica de los hábitos prescriptivos de los psiquiatras. *Eur J Psychiat (Ed. esp.)*. 2004; 18 (3): 187-92.
31. Ballon J, Stroup TS. Polypharmacy for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26 (2): 208–13.
32. 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.
33. 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.
34. Auquier P, Lancon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15 (12): 873-9.
35. Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry*. 2006; 188: 122–127.
36. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry*. 1998; 173: 325-9.
37. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69 (5): 476-83.

38. Velligan DI, Carroll C, Lage MJ, Fairman K. Outcomes of medicaid beneficiaries with schizophrenia receiving clozapine only or antipsychotic combinations. *Psychiatr Serv.* 2015; 66 (2): 127-33.
39. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: Squandering precious resources? *J Clin Psychiatry.* 2002; 63 (2): 93-4.
40. Malandra N. Esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes: polifarmacia. Tesis presentada en la Universidad Central de Venezuela. Caracas; 1989.
41. 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.
42. Freitas de Andrade KV, Silva Filho C, Lima Junqueira L. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropiados para idosos: um estudo transversal em instituição psiquiátrica. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria.* 2016; 65 (2): 149-54.
43. 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.
44. Castillo A. Uso de psicofármacos en la práctica psiquiátrica. *Anales de Salud Mental.* 1987; 3: 75-89.
45. Figueroa Calderón RI, Navarro Prada 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

- para optar el título de químico farmacéutico. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2016. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/4681/1/Figueroa_cr.pdf (último acceso: julio del 2017).
46. Ley N° 26842, Ley General de Salud. Disponible en: <http://www.leyes.congreso.gob.pe/Documentos/Leyes/26842.pdf> (último acceso: julio del 2017).
47. Ministerio de Salud - Dirección General de Salud de las Personas. Plan Nacional de Salud Mental. Aprobado mediante la Resolución Ministerial N° 943-2006/MINSA. Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/dgsp/archivo/salud_mental_documentos/01_Plan_Nacional_de_Salud_Mental.pdf (último acceso: julio del 2017).
48. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Manual de Buenas Prácticas de Prescripción. Lima; 2005. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Publicaciones/URM/P22_2005_01-01_Manual_prescripcion.pdf (último acceso: julio del 2017).
49. 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.
50. Cruzado L, Huayanca H. Sobre el uso de antipsicóticos de depósito y anticolinérgicos parenterales. *Rev Neuropsiquiatr*. 2011; 74 (1): 260-261.

Anexo 1: Instrumento utilizado

Nº Historia clínica		
Servicio	CEA	MIB
Sexo	F	M
Edad		
Tiempo de tratamiento		
Hospitalizaciones previas		
Terapia electroconvulsiva	No	Sí

Fármacos prescritos:	Nº de fármacos:
Antipsicóticos de primera generación	
Antipsicóticos de segunda generación	
Antipsicóticos de depósito	
Antidepresivos ISRS	
Antidepresivos tricíclicos	
Otros antidepresivos	
Benzodiacepinas	
Hipnóticos no benzodiacepínicos	
Estabilizadores del ánimo	
Anticolinérgicos	
Antidemenciales	
Otros psicofármacos	
Medicamentos no psiquiátricos	

Polifarmacia de la misma clase	No	Sí	NS
Polifarmacia multi-clase	No	Sí	NS
Polifarmacia coadyuvante	No	Sí	NS
Polifarmacia de aumento	No	Sí	NS
Polifarmacia total			

Anexo 2: Variables analizadas

Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Periodo de referencia
Servicio	Consulta Externa de Adultos o Módulo de Intervención Breve	Cualitativa nominal dicotómica	Fecha de última cita del 2016
Sexo	Femenino o masculino	Cualitativa nominal dicotómica	-
Edad	El día del último cumpleaños. Se mide en años.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Tiempo de tratamiento	Desde el inicio del tratamiento para la esquizofrenia, sin tomar en cuenta periodos sin tratamiento. Se mide en años (entre 6 meses y un año se consigna como 1 año).	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Número de hospitalizaciones	Número de veces que ha sido internado en un pabellón de hospitalización del INSM. No incluye internamientos en la sala de observación del Departamento de Emergencia.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Terapia electroconvulsiva	Recibió terapia electroconvulsiva en el INSM alguna vez o nunca.	Cualitativa nominal dicotómica	Fecha de última cita del 2016
Antipsicóticos de cualquier tipo	Número total de medicamentos antipsicóticos prescritos, incluyendo los de primera y segunda generación, y los de depósito.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Antipsicóticos de primera generación	Número total de medicamentos prescritos de este grupo. Incluye: clorpromazina, haloperidol, trifluoperazina, tioridazina, pimozida, propericiazina, tiotixeno, zuclopentixol, levomepromazina, sulpirida, amisulprida, flufenazina decanoato y haloperidol decanoato.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Antipsicóticos de segunda generación	Número total de medicamentos prescritos de este grupo. Incluye: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, risperidona de depósito y paliperidona de depósito.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Antipsicóticos de depósito	Número total de medicamentos prescritos de este grupo. Incluye: flufenazina decanoato, haloperidol decanoato, risperidona de depósito y paliperidona de depósito.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Antidepresivos ISRS	Número total de medicamentos prescritos de este grupo. Incluye:	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita

	fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram.		del 2016
Antidepresivos tricíclicos	Número total de medicamentos prescritos de este grupo. Incluye: imipramina, amitriptilina y clomipramina.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Otros antidepresivos	Número total de antidepresivos prescritos que no pertenezcan a los otros grupos. Incluye: mirtazapina, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, bupropion y trazodona.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Benzodiacepinas	Número total de medicamentos prescritos de este grupo. Incluye: diazepam, alprazolam, clonazepam, bromazepam, lorazepam, midazolam, clobazam y ketazolam.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Hipnóticos no benzodiacepínicos	Número total de medicamentos prescritos de este grupo. Incluye: zopiclona, zolpidem, eszopiclona y zaleplon.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Estabilizadores del ánimo	Número total de medicamentos prescritos de este grupo. Incluye: litio, carbamazepina, valproato, ácido valproico, oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato, gabapentina y pregabalina. Si se prescriben únicamente como anticonvulsivantes, deben ir como medicamentos no psiquiátricos.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Anticolinérgicos	Número total de medicamentos prescritos de este grupo. Incluye: biperideno y trihexifenidilo.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Antidemenciales	Número total de medicamentos prescritos de este grupo. Incluye: memantina, donepecilo, rivastigmina y galantamina.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Otros psicofármacos	Número total de medicamentos prescritos con uso psiquiátrico que no pertenezcan a los grupos anteriores. Incluye: metilfenidato, atomoxetina, naltrexona, etifoxina, modafinilo, melatonina, buspirona, disulfiram, propranolol (solo para acatisia) y levotiroxina (solo como tratamiento de aumento para depresión).	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Medicamentos no psiquiátricos	Número total de medicamentos prescritos para un problema no psiquiátrico.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Polifarmacia de la misma clase	Uso de dos o más psicofármacos del mismo grupo farmacológico. P.ej: dos antipsicóticos de primera generación.	Cualitativa nominal politómica	Fecha de última cita del 2016
Polifarmacia multi-clase	Uso de dos o más psicofármacos de distinta clase a dosis plena y con la misma función. P.ej: un antipsicótico	Cualitativa nominal politómica	Fecha de última cita del 2016

	de primera generación más otro de segunda para síntomas psicóticos refractarios, ambos a dosis plenas.		
Polifarmacia coadyuvante	Uso de un psicofármaco para tratar el efecto secundario de otro de distinta clase o para tratar síntomas secundarios. P.ej: biperideno para tratar el parkinsonismo generado por un antipsicótico de primera generación, o una benzodiazepina para aliviar el insomnio o la ansiedad en una persona con esquizofrenia.	Cualitativa nominal politómica	Fecha de última cita del 2016
Polifarmacia de aumento	Uso de un medicamento psiquiátrico a dosis menores de las habituales para potenciar el efecto de otro de distinta clase farmacológica a dosis plena. P.ej: uso de valproato a dosis bajas para potenciar el efecto de un antipsicótico.	Cualitativa nominal politómica	Fecha de última cita del 2016
Polifarmacia total	Número total de psicofármacos utilizados en una misma persona.	Cuantitativa discreta	Fecha de última cita del 2016
Polifarmacia con menor probabilidad de justificación	Hace referencia a aquellos casos de polifarmacia que tienen menores probabilidades de justificación científica en la población estudiada, admitiendo que pueden darse excepciones. Incluye la polifarmacia de la misma clase, el uso de antipsicóticos de depósito más otro antipsicótico por vía oral, el uso de anticolinérgicos o el uso de benzodiazepinas. Se considera presente cuando existe por lo menos uno de los mencionados, y ausente cuando no existe ninguno.	Cualitativa nominal dicotómica	Fecha de última cita del 2016