

Prescripción de psicofármacos al egreso hospitalario durante el período abril-setiembre de 2022 en el Hospital Vilardebó

Trabajo original

Resumen

Un estudio realizado en 2012 sobre prescripción de antipsicóticos al alta hospitalaria reportó que un 19 % de los egresos del Hospital Vilardebó, referencia en psiquiatría en el Uruguay desde el año 1996, recibió tratamiento con más de dos antipsicóticos simultáneos (polifarmacia antipsicótica mayor a 2 antipsicóticos, $PFA > 2$), práctica no respaldada por las guías internacionales. Se analizó los tratamientos farmacológicos de pacientes egresados en el período abril-setiembre 2022 y se comparó con los del mismo período en 2012. Se realizó un estudio descriptivo a partir de un diseño cuantitativo, transversal, retrospectivo. Las variables analizadas fueron edad, sexo, diagnóstico, y tratamiento farmacológico al egreso hospitalario. Egresaron en dicho período 518 pacientes (57.7 % hombres, 42.3 % mujeres), con una edad mediana de 37.9 años). Los diagnósticos más frecuentes fueron esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y trastornos delirantes (49.6 %). El 96.9 % de los pacientes recibió al menos un psicofármaco al egreso, siendo los antipsicóticos (atípicos 84.8 % y típicos 47 %) los más frecuentes, seguidos por las benzodiazepinas (85.1 %). La quetiapina (45.4 %) y el haloperidol (43.4 %) fueron los antipsicóticos más prescritos. La $PFA > 2$ se observó en el 8.8 % de los egresos, siendo más frecuente en aquellos con retraso mental. Los pacientes con primer ingreso hospitalario presentaron menor $PFA > 2$ que aquellos con ingresos previos (5.8 % vs. 11.5 %). La $PFA > 2$ disminuyó en comparación con 2012, pero sigue siendo una práctica frecuente y no avalada por la evidencia, lo que sugiere proponer nuevas estrategias para optimizar los tratamientos farmacológicos, y reducirla especialmente en pacientes con retraso mental y múltiples ingresos hospitalarios. Este estudio contribuye a la mejora continua de la calidad asistencial en salud mental.

Summary

Hospital Vilardebó is the reference psychiatric hospital in Uruguay since 1996. A 2012 study regarding drug prescription at discharge showed that in 19% of the cases, there was an indication of more than two antipsychotics (antipsychotic polypharmacy greater than 2 antipsychotics, $APP > 2$), a non supported practice in international guidelines. The aim is to compare drug prescription at discharge between April and September 2022 and that of 2012. A descriptive study was carried out based on a quantitative transversal retrospective design, analyzing age, sex, diagnosis and drug treatment at discharge. 518 patients were discharged during that period (57.7 males, 42.3 females), with a median age of 37.9 years. Schizophrenia, Schizotypic Disorders and Delusional Disorders were the most frequent diagnosis (49.6%). 96.9% received at least one drug at discharge. Antipsychotics were the most frequently prescribed drugs, (84.8% atypical antipsychotics and 47% typical antipsychotics) followed by benzodiazepines (85.1%). Quetiapine (45.4%) and haloperidol (43.4%) were the most frequently prescribed antipsychotics. $APP > 2$ was observed in 8.8% of the cases and predominated in patients with mental retardation. Patients at first discharge presented a lower rate of $APP > 2$ than those with previous admissions (5.8% vs 11.5%). $APP > 2$ decreased when compared to 2012, but is still a frequent non evidence-based practice. New strategies for the optimization of drug treatment and the reduction of $APP > 2$, particularly in patients with mental retardation and multiple admissions should be proposed. This study is a contribution towards continuous improvement of quality of care in mental health.

Autores

Ismael Olmos

Doctor en Química. Químico farmacéutico en la Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE).

<http://orcid.org/0000-0002-3074-7637>

Mauricio Mato

Químico farmacéutico en la Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

<http://orcid.org/0000-0002-5741-4752>

Mauricio Toledo

Médico psiquiatra. Profesor asociado del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina, UCLAEH.

<http://orcid.org/0000-0001-9055-7432>

María Alcira Frontini

Médica psiquiatra. Exasistente de la Unidad Académica de Psiquiatría, Udelar. Policlínica del Hospital Vilardebó, ASSE.

<http://orcid.org/00000001-7407-1096>

Carina Ricciardi

Médica psiquiatra. Ex profesora adjunta de la Unidad Académica de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Udelar. Policlínica del Hospital Vilardebó, ASSE.

<http://orcid.org/0000-0001-6623-0632>

Juaquina Villalba

Química farmacéutica.

<https://orcid.org/0009-0002-1522-5715>

Martín Carballal

Químico farmacéutico.

<https://orcid.org/0009-0007-6546-6919>

Gonzalo Giraldez

Lic. en Geografía. Esp. en Metodología de la Inv. Departamento de Estadística, Hospital Vilardebó, ASSE.

<https://orcid.org/0000-0001-9907-5739>

Correspondencia:
ismaelolmos@gmail.com

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses. | Nota: Este artículo fue aprobado por la editora Sandra Romano.
Recibido: 12 de diciembre de 2023 - Aceptado: 6 de octubre de 2024 / Licencia CC BY NC 4.0

Palabras clave

salud mental
psicofarmacología
egreso hospitalario en psiquiatría

Keywords

mental health
psychopharmacology
hospital discharge in psychiatry

Introducción

La atención a pacientes con trastornos psiquiátricos representa un desafío continuo en el campo de la salud mental, siendo el egreso hospitalario un momento crítico en el proceso asistencial.¹ Es sabido que los psicofármacos desempeñan un papel crucial en el tratamiento de los diversos trastornos psiquiátricos, aliviando síntomas y mejorando la calidad de vida.² Sin embargo, su uso no está exento de riesgos. La prescripción inadecuada de estos medicamentos puede aumentar la incidencia de reacciones adversas, interacciones o fallos terapéuticos.³ En este sentido, el análisis de las prescripciones al alta hospitalaria se vuelve fundamental para comprender los patrones de uso de psicofármacos, evaluar la adherencia a la evidencia disponible y proponer estrategias para optimizar el tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El Hospital Vilardebó (HV) es el centro hospitalario de referencia en psiquiatría en el Uruguay desde 1996. Recibe pacientes de todo el país (también existen sectores de atención psiquiátrica en otros hospitales del país), dependiente de la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE) e integrado a la red asistencial como centro de referencia nacional para el tercer nivel de atención en salud mental. Presta asistencia sanitaria a los usuarios de ASSE mayores de 15 años, en policlínica, emergencia, hospitalización y rehabilitación psicosocial.

Un estudio realizado en dicho centro en 2012 analizó las prescripciones de antipsicóticos en las altas sanatorias durante los meses de abril a setiembre de 2012. Se encontró que un 19 % lo hicieron con más de dos antipsicóticos (polifarmacia antipsi-

cótica mayor a 2 antipsicóticos, PFA>2),⁴ una práctica que no cuenta con el respaldo de las guías internacionales.⁵ En ese trabajo se concluía que para los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en muchos casos es un dilema optar por uno o dos antipsicóticos, pero la PFA>2 es irracional. Dicho trabajo proponía la optimización de otras estrategias terapéuticas para disminuir la polifarmacia antipsicótica (PFA), proponiendo, en algunas situaciones clínicas, el uso de clozapina. Y a su vez también planteaba la necesidad de generar guías clínicas adecuadas a nuestras realidades asistenciales e instancias de educación médica continua para su actualización.

Objetivo general. Analizar los tratamientos farmacológicos de los pacientes al egreso hospitalario del Hospital Vilardebó, durante el período abril-setiembre de 2022.

Objetivos específicos. Caracterizar la población de estudio según aspectos demográficos y diagnóstico clínico. Describir los egresos según fármaco y por grupo farmacológico. Comparar la información del presente estudio con lo observado en similar período en 2012. Interpretar si los resultados obtenidos están acordes con las guías y consensos nacionales o internacionales.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo con diseño cuantitativo, transversal, retrospectivo, a partir de información sobre dispensación de medicamentos al egreso hospitalario (recogida del programa Webfarma, versión 2.1.2.9, programa de gestión de Farmacia) y el diagnóstico de ingreso del paciente (registros provenientes del SGA, programa informático

de gestión utilizado por ASSE y la revisión de historias clínicas). Las variables recopiladas fueron edad, sexo, diagnóstico, medicamentos y dosis. Se clasificaron los fármacos por grupo farmacológico: antipsicóticos (ATP), benzodiazepinas (BDZ), estabilizantes del humor (EH), antidepresivos (AD), antiparkinsonianos (AP) y fármacos Z. En el momento de incluir los medicamentos prescritos, en el caso de más de un alta hospitalaria para una misma persona en el período de estudio, se tuvo en cuenta la última dispensación como su tratamiento farmacológico. Se definió monoterapia antipsicótica (MTA) para aquellos pacientes que egresaron con un solo antipsicótico, independientemente del tipo y vía de administración; PFA2 para los que egresaron con polifarmacia de dos antipsicóticos simultáneos, y PFA>2 para aquellos que egresaron con la prescripción de tres o más antipsicóticos. La codificación diagnóstica consideró la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS —CIE-10—⁶ de la siguiente manera: trastornos mentales orgánicos, incluidos los trastornos sintomáticos (F0x); trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de sustancias psicoactivas (F1x); esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastornos delirantes (F2x); trastorno del humor (F3x), trastornos neuróticos, trastornos relacionados con el estrés y trastornos somatomorfos (F4x); síndromes del comportamiento asociados con alteraciones fisiológicas y factores físicos (F5x); trastornos de la personalidad y del comportamiento en adultos (F6x) y retraso mental (F7x).

Para determinar la normalidad de las variables continuas se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov; en caso de no normalidad se trabajó con la mediana y el rango intercuartílico. Las variables discretas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Para evaluar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en las variables discretas se utilizó la prueba de chi cuadrado (cuando correspondió con corrección de Yates), considerando un nivel de significancia de $p < 0.05$ con un intervalo de confianza

del 95 %. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Epi Info 7.2.5.0.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Banco de Previsión Social y la Dirección del Hospital Vilardebó.

Resultados

En el período estudiado (abril-setiembre de 2022) se registraron 518 egresos hospitalarios, siendo 299 hombres (57.7 %) y 219 mujeres (42.3 %). La distribución de la edad no fue normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov (estadístico = 1.00, $p < 0.001$). La edad mediana de las personas egresadas fue de 37.9 años (rango intercuartílico = 21 años). Pudo observarse también que el 48.8 % de los pacientes cursaba su primera internación. En cuanto a diagnósticos, los más frecuentes fueron esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y trastornos delirantes (F2x, 49.6 %), junto con los trastornos del humor (F3x, 16.2 %) (tabla 1).

El 100.0 % de los pacientes ($n = 518$) recibió al menos un psicofármaco al alta. Los antipsicóticos fueron los más frecuentes ($n = 502$, 96.9 %), siendo los atípicos los más utilizados (84.8 %). Dentro de este grupo, la quetiapina fue el fármaco más prescripto (45.4 %), seguido por risperidona (24.3 %), olanzapina (22.1 %) y clozapina (8.6 %) (tabla 2). El 47.0 % de los pacientes recibió antipsicóticos típicos, siendo el haloperidol el más prescripto (43.4 %), ya sea en su forma oral, de depósito o ambas, y le siguió en frecuencia levomepromazina (10.0 %). Las BDZ fueron el segundo grupo farmacológico más prescripto (85.1 %), siendo el clonazepam (63.9 %) y el flunitrazepam (57.6 %) los más utilizados (tabla 2). Los estabilizadores del humor se prescribieron en el 35.7 % de los pacientes, destacándose el ácido valproico (79.5 %). Los antidepresivos se indicaron en el 31.3 % de los casos, siendo la sertralina el más frecuente (50.6 %). Los antiparkinsonianos de síntesis se utilizaron en el 26.6 % de los pacientes, principalmente biperideno (93.5 %) (tabla 2).

Tabla 1 | Información sociodemográfica y diagnóstica de pacientes egresados

Variable	n (%)
Sexo (M/F)	299(57.7)/219(42.3)
1.ª internación	253 (48.8)
Diagnósticos	n (%)
F2x	257 (49.6)
F3x	84 (16.2)
F7x	43 (8.3)
F6x	42 (8.1)
F1x	44 (8.5)
F1x-F2x	12 (2.3)
F1x-F6x	7 (1.5)
F2x-F6x	6 (1.2)
F2x-F7x	6 (1.2)
F3x-F6x	6 (1.2)
F0x	4 (0.8)
F4x	4 (0.8)
F1x-F3x	2 (0.4)

n: cantidad de pacientes. %: porcentaje sobre el total de pacientes egresados en el período. M: sexo masculino. F: sexo femenino. Diagnósticos: Clasificación CIE-10: F0x: trastornos mentales orgánicos, incluidos los trastornos sintomáticos; F1x: trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de sustancias psicoactivas; F2x: esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastornos delirantes; F3x: trastorno del humor; F4x: trastornos neuróticos, trastornos relacionados con el estrés y trastornos somatomorfos; F6x: trastornos de la personalidad y del comportamiento en adultos; F7x: retraso mental.

Tabla 2 | Distribución de egresos del Hospital Vilardebó según grupo farmacológico y fármaco

Grupos farmacológicos y fármacos	n (%)
Benzodiazepinas[‡]	441 (85.1)
Clonazepam*	282 (63.9)
Flunitrazepam*	254 (57.6)
Lorazepam*	76 (17.2)
Diazepam*	18 (4.1)

Alprazolam*	3 (0.7)
Bromazepam*	1 (0.2)
Antipsicóticos[‡]	502 (96.9)
<i>Antipsicóticos atípicos*</i>	<i>426 (84.8)</i>
Quetiapina*	228 (45.4)
Risperidona*	122 (24.3)
Olanzapina*	111 (22.1)
Clozapina*	43 (8.6)
Aripiprazol*	12 (2.4)
Tiaprida*	8 (1.6)
<i>Antipsicóticos típicos*</i>	<i>236 (47.0)</i>
Haloperidol (depot y/o comp.)*	218 (43.4)
<i>Haloperidol solo depot*</i>	<i>140 (27.9)</i>
<i>Haloperidol solo comp.*</i>	<i>121 (24.1)</i>
<i>Haloperidol depot y comp.*</i>	<i>43 (18.2)</i>
Levomepromazina*	50 (10.0)
Haloperidol comp. y depot*	43 (8.6)
Clorpromazina*	1 (0.2)
Antidepresivos[‡]	162 (31.3)
Sertralina*	82 (50.6)
Escitalopram*	35 (21.6)
Venlafaxina*	35 (21.6)
Paroxetina*	6 (3.7)
Fluoxetina*	4 (2.5)
Fluvoxamina*	1 (0.6)
Estabilizantes del humor[‡]	185 (35.7)
Valproato*	147 (79.5)
Carbonato de litio*	36 (19.5)
Lamotrigina*	8 (4.3)
Carbamazepina*	1 (0.5)
Antiparkinsoniano de síntesis[‡]	138 (26.6)
Biperideno*	129 (93.5)
Profenamina*	9 (6.5)
Fármacos Z[‡]	26 (5.0)
Zolpidem*	26 (100.0)

n: cantidad; comp: comprimidos; depot: depósito.
‡: El porcentaje (%) para el grupo farmacológico es sobre el total de egresos.
*: El porcentaje (%) para cada fármaco es sobre el total de pacientes en cada grupo farmacológico.

El 50.0 % de los pacientes con diagnóstico F2x y F3x recibieron MTA, mientras que el 41.3 % y el 43.2 %, respectivamente, recibieron PFA2. La categoría diagnóstica con mayor porcentaje de pacientes que recibieron PFA>2 fue F7x (23.4 %) (tabla 3). La quetiapina y el haloperidol fueron los antipsicóticos más utilizados en general, y también en PFA>2. La clozapina, en cambio, se utilizó principalmente en MTA (67.4 %) (tabla 4). Para el

caso de clozapina, la combinación con otros antipsicóticos fue para PFA2: haloperidol 6 pacientes, quetiapina 2 pacientes, aripiprazol 2 pacientes, olanzapina 1 paciente, y para PFA>2 fue: quetiapina 3 pacientes, haloperidol 2 pacientes y risperidona 1 paciente. Los pacientes internados por primera vez tuvieron una menor frecuencia de PFA>2 que aquellos con ingresos previos (5.8 % vs. 11.5 %, chi-cuadrado=14.4374, p=0.0007).

Tabla 3 | Descripción de los tratamientos con antipsicóticos según el diagnóstico

Diagnóstico	MTA n (%)	PFA2 n (%)	PFA>2 n (%)
F2x	127 (50.0)	105 (41.3)	22 (8.7)
F3x	37 (50.0)	32 (43.2)	5 (6.8)
F7x	16 (34.0)	20 (42.6)	11 (23.4)
F6x	30 (75.0)	7 (17.5)	3 (7.5)
F1x	21 (56.8)	14 (37.8)	2 (5.49)
F2x-F1x	7 (43.8)	9 (56.2)	0
F1x-F6x	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)
F2x-F6x	2 (40.0)	3 (60.0)	0
F2x-F7x	1 (20.0)	4 (80.0)	0
F3x-F6x	3 (75.0)	1 (25.0)	0
F0x	3 (75.0)	1 (25.0)	0
F4x	3 (75.0)	1 (25.0)	0
F3x-F1x	3 (75.0)	1 (25.0)	0
F3x-F7x	1 (100.0)	0	0
Total	255 (50.8)	203 (40.4)	44 (8.8)

MTA: monoterapia antipsicótica. PFA2: polifarmacia con dos antipsicóticos. PFA>2: polifarmacia con más de dos antipsicóticos. n: cantidad de pacientes. %: porcentaje de pacientes para cada diagnóstico en cada tratamiento antipsicótico. Diagnósticos: Clasificación CIE-10: F0x: trastornos mentales orgánicos, incluidos los trastornos sintomáticos; F1x: trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de sustancias psicoactivas; F2x; esquizofrenia, trastorno esquizofreniome y trastornos delirantes; F3x: trastorno del humor; F4x: trastornos neuróticos, trastornos relacionados con el estrés y trastornos somatomorfos; F6x trastornos de la personalidad y del comportamiento en adultos; F7x: retraso mental.

Tabla 4 | Descripción del uso de cada antipsicótico por tipo de tratamiento antipsicótico (MTA, PFA, PFA>2) al egreso hospitalario

Fármaco	MTA n (%)	PFA2 n (%)	PFA>2 n (%)
Clorpromazina	0	0	1 (100)
Clozapina	29 (67.4)	11 (25.6)	3 (7.0)
Haloperidol (comp. y/o depot)	53 (24.3)	125 (57.3)	40 (18.3)
Haloperidol comp.	46 (38.0)	71 (58.7)	4 (3.3)
Haloperidol depot	22 (15.7)	80 (57.1)	38 (27.1)
Haloperidol comp. y depot (asociados).	15 (34.9)	26 (60.5)	2 (0.5)
Levomepromazina	4 (8.0)	29 (58.0)	17 (34.0)
Olanzapina	39 (35.1)	61 (55.0)	11 (9.9)
Quetiapina	62 (27.2)	125 (54.8)	41 (18.0)
Risperidona	61 (50.4)	42 (34.7)	18 (14.9)
Tiaprida	3 (37.5)	4 (50)	1 (12.5)

MTA: monoterapia antipsicótica. PFA2: polifarmacia con dos antipsicóticos. PFA>2: polifarmacia con más de dos antipsicóticos. n: cantidad de pacientes. %: porcentaje de pacientes con ese tratamiento antipsicótico para cada fármaco. comp.: comprimido. depot: depósito.

En el grupo de pacientes mayores de 65 años (n=12), los medicamentos más utilizados fueron haloperidol (41.7 %), quetiapina (25.0 %) y olanzapina (25.0 %) entre los antipsicóticos; flunitrazepam (41.6 %) y clonazepam (33.3 %) entre las BDZ.

Al comparar los períodos 2012 y 2022 en el tratamiento con antipsicóticos (tabla 5), se observó un aumento significativo en el uso de haloperidol (tanto oral como de depósito) y una disminución significativa en

el uso de pipotiazina y clorpromazina. No se encontraron diferencias significativas en la prescripción de otros antipsicóticos como quetiapina, risperidona, olanzapina, levomepromazina, clozapina, tiaprida y aripiprazol. Comparando la evolución de la PFA se observa una disminución en la prescripción de PFA>2 en comparación del 2012 con 2022 (19 % vs. 8.8 %, $p<0.0001$) (tabla 6).

Tabla 5 | Comparación de los datos de los tratamientos al egreso hospitalario con cada antipsicótico: 2012 vs. 2022

Medicamento	Frecuencia 2012 n (%)	Frecuencia 2022 n (%)	Chi cuadrado	Valor p
Quetiapina	214 (39.6)	228 (45.4)	3.5691	0.0588
Pipotiazina	140 (26.0)	0 (0.0)	148.12	0
Risperidona	136 (25.2)	122 (24.3)	0.1087	0.7416
Olanzapina	131 (24.3)	111 (22.1)	0.673	0.412
Haloperidol comp.	90 (16.7)	121 (23.4)	7.33	0.0067
Haloperidol depot	83 (15.4)	140 (27.9)	24.2355	0
Levomepromazina	71 (13.1)	50 (10.0)	2.576	0.1084
Clozapina	34 (6.3)	43 (8.6)	1.979	0.1617
Clorpromazina	27 (5.0)	1 (0.2)	21.1304	0
Tiaprida	12 (2.2)	8 (1.6)	0.546	0.546
Aripiprazol	10 (1.9)	12 (2.4)	0.3651	0.5456

n: cantidad de pacientes. %: porcentaje de pacientes con fármaco sobre el total de egresos.

Tabla 6 | Comparación de tipo de tratamiento antipsicótico al egreso hospitalario: 2012 vs. 2022

	Frecuencia 2012	Frecuencia 2022	Chi cuadrado	Valor p
MTA	280 (51.9)	255 (50.1)	0.1159	0.7335
PFA2	157(29.1)	203 (40.4)	14.8578	0.0001
PFA>2	103 (19.0)	44 (8.8)	22.8176	0.0000

MTA: monoterapia antipsicótica. PFA2: polifarmacia con dos antipsicóticos. PFA>2: polifarmacia con más de dos antipsicóticos. n: cantidad de pacientes. %: porcentaje de pacientes con ese tratamiento antipsicótico sobre el total de pacientes con antipsicóticos egresados en el período.

Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo analizar la prescripción de psicofármacos en pacientes egresados del Hospital Vilardebó entre abril y setiembre de 2022, comparando los resultados con los de un estudio similar realizado en el mismo período en 2012. Al comparar ambos períodos, se encontraron similitudes en cuanto al sexo de los pacientes (59.4 % hombres y 40.6 % mujeres en 2012, frente a 57.7 % y 42.3 % en 2022, respectivamente), la edad mediana (39.8 años en 2012 y 37.9 años en 2022) y los diagnósticos clínicos más frecuentes (F2x: 50.7 % en 2012 y 49.6 % en 2022; F3x: 16.2 % en ambos períodos).⁴

Analizando los datos del 2022 vemos que el uso de antipsicóticos en esta población está sumamente extendido, siendo el principal grupo farmacológico prescripto (96.9 %), por encima de las BDZ (85.1 %) e independientemente del diagnóstico. Para las BDZ, clonazepam fue el fármaco más utilizado, en un 63.9 % de los pacientes, seguido por flunitrazepam en un 57.6 % de los pacientes. A pesar de que las BDZ tienen un amplio margen de seguridad, no están exentas de riesgo con su uso prolongado. Si bien la población mayor de 65 años con egreso hospitalario en el período fue pequeña (12 pacientes), se destaca el uso de flunitrazepam y clonazepam. Se debe recordar que estos fármacos deberían ser utilizados con cautela, y en el caso de adultos mayores se recomienda utilizar BDZ sin metabolitos activos como lorazepam o incluso alprazolam.^{7, 8} Existen guías nacionales para el uso de BDZ que deberían estar extendidas en su utilización.⁹

Dentro de los antipsicóticos, los atípicos (ATP-A) (o de segunda generación) fueron los más utilizados (en un 84.8 % de los pacientes en tratamiento con este grupo farmacológico), destacándose —como sucedió en el estudio de 2012— la indicación de quetiapina en un 45.4 % de los pacientes. Ese uso extendido, con un crecimiento sostenido (40 % en 2012), es algo que sucede a nivel mundial, seguramente relacionado con la percepción de un bajo nivel

de riesgo asociado a su uso y su perfil sedativo.¹⁰ Siempre se deben tener presentes los efectos adversos del uso de quetiapina reportados a nivel mundial, como el aumento de peso y el riesgo aumentado de diabetes *mellitus*.^{11, 12}

Los ATP-A, aripiprazol, risperidona, olanzapina y tiaprida, se mantuvieron en su uso de una manera muy similar comparando 2012 vs. 2022, sin diferencia significativa en ambos períodos. Dado el costo del aripiprazol —bastante superior al resto de los antipsicóticos—, toda nueva indicación de este fármaco debe estar justificada en un formulario escrito por el psiquiatra prescriptor y autorizada por la Dirección del Hospital, lo que puede repercutir en que su uso no esté tan extendido.

Para los antipsicóticos típicos, el fármaco más ampliamente utilizado fue el haloperidol, en 218 pacientes. Este fármaco fue indicado tanto por vía oral como intramuscular, e incluso en combinación de ambas modalidades de administración. Es importante que para esta combinación (haloperidol en depósito con vía oral), utilizada seguramente por desconfianza en la adherencia al tratamiento por vía oral, resulta necesario monitorear la posible sobredosificación con el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales, por lo que se debe considerar un seguimiento cuidadoso de los pacientes y ajustar las dosis según sea necesario. En nuestra muestra, 140 pacientes egresaron con haloperidol de depósito, pero solo un 15.7 % lo hizo en MTA. Como en el 2012, las formulaciones de depósito están asociadas a la PFA. Es poca la evidencia que justifica la asociación del depósito con la administración simultánea del mismo fármaco vía oral. Incluso algunos estudios recientes comunican que no sería necesaria dicha combinación.¹³ Dado que no existe diferencia reportada en la efectividad y seguridad de los tratamientos con pipotiazina vs. haloperidol de depósito, y considerando la diferencia de costos, en marzo de 2022 se tomó la decisión de que para iniciar o continuar un tratamiento con pipotiazina de depósito debía existir una justificación escrita y posterior autorización por parte del Comité de Farmacia y Terapéutica del Hospi-

tal. Esa decisión tuvo como consecuencia una disminución drástica en los tratamientos con pipotiazina de depósito. En el 2012 la cantidad de pacientes con la prescripción de este fármaco fue de 26.0 % vs. 0 % en 2022. De los pacientes en tratamiento con antipsicóticos en 2022, 27.9 % recibieron antipsicóticos de depósito; por tanto, la proporción de usuarios con una formulación parenteral de liberación prolongada se mantuvo constante.

Nuestro país tiene un gran problema con la falta de disponibilidad de formulaciones de depósito de antipsicóticos de segunda generación, considerando que algunos de ellos han demostrado una efectividad comprobada en MTA, como aripiprazol de depósito y olanzapina de depósito.¹⁴ En nuestro medio está disponible solo risperidona de depósito, a un precio que hace casi inaccesibles los tratamientos y con una efectividad poco evidenciada en comparación con el resto de los antipsicóticos.¹⁴

Aunque la disminución en el uso de levomepromazina observada en nuestro estudio no alcanzó significancia estadística, esta disminución podría estar relacionada con sus conocidos efectos secundarios cardiovasculares, como hipotensión ortostática, prolongación del intervalo QT y arritmias.¹⁵ La notable disminución en la prescripción de clorpromazina, de un 5 % de los pacientes en 2012 a un 0.2 % en 2022, confirma la tendencia decreciente en el uso de este fármaco que marcó un hito en la historia de la terapéutica psiquiátrica. Este cambio puede atribuirse a varios factores, como la disponibilidad de antipsicóticos de segunda generación con perfiles de seguridad y tolerabilidad más favorables, así como una mayor conciencia de los efectos secundarios asociados a la clorpromazina, como discinesia tardía y otros trastornos del movimiento.¹⁶

A pesar de que la clozapina ha aumentado su uso en comparación con ambos períodos, ese aumento no ha sido significativo. El tratamiento con clozapina se puede considerar como una alternativa a la PFA avalada por profusa evidencia, pero se mantiene como un tratamiento subutilizado, posiblemente

por la percepción de un desbalance entre el riesgo y el beneficio en la implementación de este tratamiento.¹⁷ Dado que la cantidad de pacientes con diagnóstico de F2x de este estudio fue de 257 y la incidencia estimada de esquizofrenia resistente es del 30 %, ¹⁸ casi un tercio de esos pacientes deberían estar tratados con clozapina (86 pacientes), siendo la cifra hallada muy inferior a lo esperado (43 pacientes). A nivel internacional la subutilización de clozapina se encuentra generalizada; se estima que se utiliza en un 5 % de los pacientes cuando un 25 % a 40 % se beneficiarían con su tratamiento.¹⁹ Dada la eficacia establecida de la clozapina para los síntomas psicóticos refractarios al tratamiento,^{20, 21} los riesgos e incertidumbres relativos a la eficacia de la PFA deben sopesar con la relación riesgo-beneficio bien establecida del tratamiento con clozapina.

La PFA2 está recomendada en las guías internacionales luego de un fracaso con el tratamiento en MTA, incluyendo clozapina, y con un análisis exhaustivo de factores farmacocinéticos, farmacodinámicos, y del perfil de seguridad de los dos antipsicóticos que se van a combinar.⁵ En este estudio dicha práctica está muy extendida: 40,4 % de los pacientes en PFA2. En 2020, Guinart y Correll publicaron un editorial en la revista *The Journal of Clinical Psychiatry*²² donde analizan las ventajas y desventajas de la PFA2 en esquizofrenia. El editorial concluye que, según los datos de ensayos clínicos controlados de alta calidad, la evidencia de una eficacia superior de la PFA2 en comparación con la monoterapia antipsicótica es limitada, con la posible excepción de las reducciones de los síntomas negativos cuando se combina un agonista D2 parcial y un antagonista D2. También concluye que dos tercios de los pacientes que reciben PFA2 pueden ser convertidos de manera segura a MTA, pero un subgrupo de aproximadamente uno de cada seis pacientes podría beneficiarse de la continuación de PFA2. Cuando la estrategia decidida es la combinación de antipsicóticos, no debería duplicarse la misma actividad dopaminérgica

y/o extradopaminérgica y potenciar los efectos adversos relacionados, como sedación, insomnio, aumento de peso, parkinsonismo, acatisia, elevación de la prolactina y prolongación del QTc.²³ Un estudio de Finlandia²⁴ del seguimiento de 62.250 pacientes esquizofrénicos sugiere que la única combinación para reducir el riesgo de hospitalización psiquiátrica superior a clozapina en MTA es la combinación de aripiprazol y clozapina, combinación que solo se dio en 2 de los pacientes de nuestro estudio. Asimismo, se nota un aumento de la PFA2 y PFA>2 asociado a clozapina, en combinaciones que tienen poco sustento en la bibliografía, como por ejemplo con quetiapina, olanzapina o risperidona.

Al comparar los períodos 2012 y 2022, se observa una disminución significativa en la prescripción de PFA>2, pasando de un 19 % a un 8.8 %. Si bien esta reducción es alentadora, desde una perspectiva del uso racional de medicamentos, lo ideal sería que esta práctica se acercara a cero, ya que, como mencionamos, no existen guías nacionales o internacionales que respalden el uso de más de dos antipsicóticos simultáneos en un mismo paciente, independientemente del diagnóstico o la gravedad del cuadro clínico.⁵ Un factor que podría haber contribuido a la disminución observada en la PFA>2 es el cambio en la disponibilidad de medicamentos de depósito, ya que los pacientes que en el 2012 recibían de forma simultánea pipotiazina depósito y haloperidol oral estaban al menos en una situación de PFA2, mientras que en este estudio la combinación de haloperidol depósito y oral se consideró monoterapia. En un estudio realizado en el Hospital Vilardebó,²⁵ un 76.2 % de los pacientes que recibían pipotiazina pasaron a recibir haloperidol depósito. En nuestro estudio, 43 pacientes recibieron haloperidol tanto oral como de depósito (considerándose esta combinación como monoterapia). Si estos pacientes hubieran recibido pipotiazina de depósito en lugar de haloperidol de depósito junto con haloperidol oral, la prevalencia de PFA>2 habría aumentado al 15 %, aunque seguiría siendo inferior a la de 2012. A partir

de 2012, el Hospital Vilardebó implementó diversas medidas para disminuir la PFA>2, como procedimientos de autorización de tratamientos y reuniones clínicas, pero muchas de estas acciones no se han mantenido en el tiempo debido a cambios en las autoridades y en las prioridades institucionales. Este estudio, a diferencia del de 2012, identifica a los pacientes con una primera internación en el hospital, y se destaca que estos están expuestos a una menor PFA>2 en comparación con los que ya han tenido ingresos previos (5.8 % vs. 11.5 %). Por lo antedicho, podemos considerar el reingreso hospitalario como un factor de riesgo para una PFA>2, seguramente prescripta con la intención de buscar tratamientos para mejorar la situación clínica del paciente, pero tal vez se deberían potenciar otras estrategias, como por ejemplo el uso de clozapina. Los resultados de este estudio muestran que en este período los pacientes con diagnóstico F7x estuvieron expuestos a una mayor PFA>2 (23.4 %). Cabe destacar que esta población tiene mayor susceptibilidad a efectos secundarios y a efectos paradójales de los psicofármacos, con lo cual el riesgo de reacciones adversas en esta población está aumentado.²⁶

Un aspecto importante que siempre debe tenerse en cuenta en el momento de la prescripción en esta población es la carga anticolinérgica que tiene la medicación indicada, sobre todo en los mayores de 65 años. Los efectos anticolinérgicos están relacionados con la aparición de reacciones adversas, que incluyen aumento del riesgo de desarrollar delirium (confusión mental),²⁷ fracturas de cadera,²⁸ ingresos hospitalarios,²⁹ mayor deterioro cognitivo, e incluso un aumento de la mortalidad.³⁰ Un estudio realizado en 2022 en la Policlínica del Hospital Vilardebó³¹ mostró que en relación con la carga anticolinérgica no existió diferencia significativa entre las prescripciones de los mayores de 65 años y los menores; por lo tanto, la edad no fue un factor considerado en el momento de mejorar la seguridad en la prescripción. La carga anticolinérgica se puede medir a través de

diferentes escalas, y existen herramientas de libre acceso como anticolinergicscales.es que permiten, por ejemplo, rápidamente conocer el riesgo de una prescripción en los adultos mayores de 65 años. Varios de los antipsicóticos y el biperideno, por tener una carga anticolinérgica alta, son fármacos que se deben utilizar con suma precaución y con la mínima dosis efectiva, ya que estas reacciones adversas son dosis dependiente.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Se obtuvieron los datos de la prescripción a partir de las dispensaciones al egreso hospitalario, un dato indirecto del consumo de los pacientes. Los diagnósticos fueron obtenidos al ingreso de la hospitalización, pudiendo variar los datos en el momento del egreso hospitalario. Es un estudio retrospectivo, con un posible sesgo en la recolección de los datos y se trata de un único centro de nuestro país, lo que puede limitar la generalización de los datos. Del mismo modo, este trabajo no recopiló el dato de las dosis de los pacientes; algunos de los antipsicóticos, como por ejemplo quetiapina, podría tener un perfil diferente según la dosis que se utilice.

A pesar de las limitaciones mencionadas, este estudio tiene importantes fortalezas. En primer lugar, aborda un tema relevante y poco estudiado en Uruguay, lo que contribuye a llenar un vacío en la literatura local en una población sumamente vulnerable. Además el estudio se centra en un lugar de referencia en psiquiatría y, asimismo, según los hallazgos, realiza algunas sugerencias para mejorar los tratamientos sobre la base de la evidencia internacional disponible.

Conclusiones

Tras realizar la comparación entre un estudio y otro (2012 vs. 2022), se observó poca variación entre los resultados respecto al tratamiento con antipsicóticos al egreso hospitalario. El uso de antipsicóticos está ampliamente expandido en todos los diagnósticos, destacándose los antipsicóticos atípicos

(entre ellos, quetiapina, como en el 2012) y de los típicos, el haloperidol.

La PFA > 2 disminuyó con respecto a la del 2012 (19.0 % vs. 8.8 %), siendo este un aspecto a destacar del presente estudio, pero con necesidad de mejorar aún más esta práctica. Sin embargo, si se tiene en cuenta los tratamientos concomitantes de haloperidol vía oral y depósito, práctica con escasa evidencia, ese número aumenta al 15 %. Una alternativa para disminuir la PFA es promover la utilización de clozapina en MTA en los casos en que esté justificado el tratamiento por ausencia de respuesta terapéutica con otros antipsicóticos. Tener más de una hospitalización es una variable que puede influir la PFA > 2 y los pacientes con diagnóstico de F7x están expuestos a una mayor PFA > 2. Algunas combinaciones de antipsicóticos que se utilizan tienen poco sustento en la bibliografía. Es necesario el respaldo de las autoridades competentes y el mantenimiento de medidas para optimizar los tratamientos con psicofármacos con el objetivo de mejorar la calidad de vida de esta población.

Referencias bibliográficas

1. **Afilalo M, Soucy N, Xue X, Colacone A, Jourdenais E, Boivin JF.** Characteristics and needs of psychiatric patients with prolonged hospital stay. *Can J Psychiatry*. 2015;60(4):181-8. doi: 10.1177/070674371506000405
2. **Frank RG, Conti RM, Goldman HH.** Mental health policy and psychotropic drugs. *Milbank Q*. 2005;83(2):271-98. doi: 10.1111/j.1468-0009.2005.00347.x
3. **Khawagi WY, Steinke DT, Nguyen J, Keers RN.** Identifying potential prescribing safety indicators related to mental health disorders and medications: a systematic review. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217406. doi: 10.1371/journal.pone.0217406
4. **Toledo M, Mato M, Olmos I, Frontini MA, Porteiro F, Labraga P, et al.**

Prescripción de antipsicóticos al egreso hospitalario durante el período abril-setiembre de 2012 en el Hospital Vilardebó de Montevideo, Uruguay. *Rev Psiquiatr Urug.* 2015;79(1):29-38. Disponible en: http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2015/08/03_TO.pdf

5. **Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al.** The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2010;36(1):71-93. doi: 10.1093/schbul/sbp116
6. **Ramos Martín-Vegue AJ, Vázquez-Barquero JL, Herrera Castanedo S.** CIE-10 (I): Introducción, historia y estructura general. *Pap Med.* 2002;11(1):24-35. [Consulta: 6/12/2023]. Disponible en: <https://bit.ly/40dy4hS>
7. **Maletta GJ.** Use of benzodiazepines in elderly patients. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(11):1124. doi: 10.4065/71.11.1124
8. **Bogunovic OJ, Greenfield SF.** Practical geriatrics: use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr Serv.* 2004;55(3):233-5. doi: 10.1176/appi.ps.55.3.233
9. Universidad de la República, Facultad de Medicina: Departamento de Farmacología y Terapéutica, Departamento de Toxicología, Clínica Médica A y Clínica Psiquiátrica; Administración de los Servicios de Salud del Estado: Hospital Vilardebó y Programa de Salud Mental. Recomendaciones para el uso de benzodiazepinas en Uruguay [Internet]. Montevideo, 2016, 15 pp. [Consulta: 6/12/2023]. Disponible en: www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Recomendaciones_para_el_uso_de_benzodiazepinas_en_UY.pdf
10. **Cheer SM, Wagstaff AJ.** Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs.* 2004;18(3):173-99. doi: 10.2165/00023210-200418030-00004
11. **Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al.** Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:757-77. doi: 10.2147/TCRM.S117321
12. **Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, De Hert M, Correll CU.** Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132(2):97-108. doi: 10.1111/acps.12445
13. **Sathienluckana T, Tiangpattanawong P, Chaayasukthananoan K, Jittayanon P, Sawetwangsing H, Puchsaka P.** Comparison of efficacy and safety between long-acting injectable antipsychotic monotherapy and combination of long-acting injectable and oral antipsychotics in patients with schizophrenia. *Schizophr Res Treatment.* 2021. doi: 10.1155/2021/8403986
14. **Ostuzzi G, Bertolini F, Tedeschi F, Vita G, Brambilla P, Del Fabro L, et al.** Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants. *World Psychiatry.* 2022;21(2):295-307. doi: 10.1002/wps.20972
15. **Haddad PM, Anderson IM.** Antipsychotic-related QTc prolongation: mechanisms and clinical implications. *CNS Drugs.* 2002;16(1):1-18.
16. **Turnbull D, Stokes J, Curson H.** Recognition and management of antipsychotic-induced movement disorders. *J Psychopharmacol.* 1999;13(1):57-64.
17. **Kane JM.** Clozapine is underutilized. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2012;24(2):114-5. doi: 10.3969/j.issn.1002-0829.2012.02.008
18. **Conley RR, Kelly DL.** Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;50(11):898-911. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01271-9
19. **Kelly DL, Freudenreich O, Sayer MA, Love RC.** Addressing barriers to clozapine underutilization: a national

- effort. *Psychiatr Serv*. 2018;69(2):224-7. doi: 10.1176/appi.ps.201700162
20. **Siskind D, Siskind V, Kisely S.** Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry*. 2017;62(11):772-7. doi: 10.1177/0706743717718167
 21. **Masuda T, Misawa F, Takase M, Kane JM, Correll CU.** Association with hospitalization and all-cause discontinuation among patients with schizophrenia on clozapine vs other oral second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(10):1052-62. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1702
 22. **Guinart D, Correll CU.** Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: why not? *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):19ac13118. doi: 10.4088/JCP.19ac13118
 23. **Lähteenhuo M, Tiihonen J.** Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: evidence and recommendations. *Drugs*. 2021;81(11):1273-84. doi: 10.1007/s40265-021-01556-4
 24. **Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A.** Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(5):499-507. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4320
 25. **Olmos I, Mato M, Toledo M, Frontini MI, Ricciardi C.** Impacto en el cambio de disponibilidad de palmitato de pipotiazina de depósito en los tratamientos farmacológicos del Hospital Vilardebó. Sesión de póster presentada en: XI Congreso Uruguayo de Psiquiatría; 2023 nov 8-10; Montevideo, Uruguay. doi: 10.13140/RG.2.2.25228.90242
 26. **Matson JL, Bamburg JW, Mayville EA, Pinkston J, Bielecki J, Kuhn D, et al.** Psychopharmacology and mental retardation: a 10 year review (1990-1999). *Res Dev Disabil*. 2000;21(4):263-96. doi: 10.1016/s0891-4222(00)00042-1
 27. **Naja M, Zmudka J, Hannat S, Liebeuf S, Serot JM, Jouanny P.** In geriatric patients, delirium symptoms are related to the anticholinergic burden. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(4):424-31. doi: 10.1111/ggi.12485
 28. **Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Cameron ID, Lord SR, Seibel MJ, et al.** Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(5):875-80. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03386.x
 29. **Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE.** Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(10):1916-22. doi: 10.1111/jgs.13054
 30. **Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA.** Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):209-20. doi: 10.1111/bcp.12617
 31. **Olmos I, Angulo D, Mato M, Ricciardi C, Toledo M, Vázquez M.** Seguridad del paciente: análisis de la prescripción en adultos mayores de una policlínica de salud mental del Hospital Vilardebó, Uruguay. *Rev Méd Urug*. 2022;38(4):e38404. doi: 10.29193/RMU.38.4.3.