

Prescripción *off-label* de fármacos antiepilépticos en internación psiquiátrica

Off-label prescription of antiepileptic drugs in psychiatric inpatients

Pamela S. Sacco¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i172.1016>

Resumen

Introducción: La prescripción *off-label* de fármacos antiepilépticos (FAEs) es muy frecuente en la práctica clínica diaria. La mayoría de estas drogas tienen múltiples mecanismos de acción, lo que puede explicar la eficacia de los mismos en el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central (SNC) no epilépticos, tanto en patologías neurológicas como psiquiátricas. El objetivo del presente estudio fue analizar el uso de FAEs en pacientes internados en un hospital especializado de Salud Mental. **Métodos:** Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 205 pacientes a fin de recabar las siguientes variables: datos demográficos, diagnóstico clínico, comorbilidades asociadas y tratamientos farmacológicos. **Resultados:** Las drogas antiepilépticas se prescribieron en el 43,9 % de los pacientes (y el 7,31 % tenía más de un FAE indicado). La prescripción *off-label* fue en el 65,55 % de los casos, y un 10 % de los pacientes presentaron doble prescripción (co-ocurrencia de indicaciones *on-label* y *off-label*). Los diagnósticos más frecuentes asociados a la prescripción *off-label* fueron esquizofrenia (33,33 %), retraso psicomadurativo sin epilepsia (31,11 %) y psicosis asociada al consumo problemático de sustancias (17,78 %). El ácido valproico fue el fármaco más prescrito *off-label* ($p < 0.0001$). **Discusión:** A pesar de surgir como opciones prometedoras, es esencial llevar a cabo nuevas investigaciones que aclaren los riesgos y beneficios del uso de estos fármacos en el campo de la psiquiatría.

Palabras clave: fármacos antiepilépticos, internación psiquiátrica, farmaco-epidemiología, prescripción *off-label*

Abstract

Introduction: *Off-label* prescription of antiepileptic drugs (AEDs) is highly frequent in daily clinical practice. Most of these drugs have multiple mechanisms of action, which can explain their efficacy in the treatment of various non-epileptic central nervous system (CNS) disorders, both in neurological and psychiatric conditions. The objective of this study was to analyze the use of AEDs in patients admitted to psychiatric hospital. **Methods:** Clinical records of 205 patients were retrospectively reviewed to collect the following variables: demographic data, clinical diagnosis, associated comorbidities, and pharmacological treatments. **Results:** Antiepileptic drugs were prescribed to 43.9% of the patients (and 7.31% had more than one AED indicated). *Off-label* prescription was used in 65.55% of cases, and 10.00% of patients had dual prescriptions (co-occurrence of *on-label* and *off-label* indications). The most frequent diagnoses associated with *off-label* use were schizophrenia (33.33%), intellectual disability without epilepsy (31.11%), and psychosis associated with problematic substance use (17.78%). Valproic acid was the most frequently prescribed *off-label* drug ($p < 0.0001$). **Discussion:** Despite emerging as promising options, it is essential to conduct further research to clarify the risks and benefits of using these drugs in the field of psychiatry.

Key words: antiepileptic drugs, psychiatric inpatients, pharmacoepidemiology, *off-label* prescription

RECIBIDO 1/6/2025 - ACEPTADO 12/09/2025

¹Médica Neuróloga. Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. A. I. Freyre", Oliveros, Santa Fe, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-2695-1229>

Correspondencia:

pame_sacco@hotmail.com

Lugar de realización del estudio: Hospital Neuropsiquiátrico Dr. A. I. Freyre, Oliveros, Argentina.



Introducción

Los fármacos antiepilépticos (FAEs) son la base del tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, considerando su complejo mecanismo de acción sobre múltiples sistemas de neurotransmisores cerebrales (incluyendo canales iónicos voltajes dependientes, los sistemas GABA y glutamato, y la modulación de la liberación sináptica y transmisión serotoninérgica), el uso de estas drogas se ha ampliado significativamente a una vasta gama de trastornos médicos, enfermedades neurológicas no epilépticas y diversas patologías psiquiátricas (Druschky, 2018; Radley, 2006; Assion, 2007; Hefner, 2022).

La prescripción fuera de etiqueta u *off-label* es muy frecuente en la práctica médica diaria, pero no exenta de riesgos (Radley, 2006; Assion, 2007). El uso de medicamentos bajo las condiciones que se describen en su ficha técnica asegura que su eficacia, seguridad y calidad han sido evaluadas científicamente. Por tanto, no se dispone de estas mismas garantías cuando se prescribe fuera de lo contemplado en ese documento (Martínez González, 2016; Hefner, 2022).

Estudios previos han documentado la alta prevalencia de la prescripción *off-label* en diversos ámbitos clínicos. La literatura destaca que la prescripción *off-label* es una práctica común en todas las especialidades médicas, aunque puede ser más frecuente en poblaciones de pacientes que tienen menos probabilidades de ser incluidos en ensayos clínicos, como los pacientes psiquiátricos (Wittich, 2012). Una revisión nacional en la atención ambulatoria en Estados Unidos estimó que aproximadamente el 21 % de todas las prescripciones en 2001 correspondían a usos *off-label*, y una preocupación significativa fue que el 73 % de estos carecían de apoyo científico sólido, destacando la necesidad de investigación adicional (Radley, 2006; Vijay, 2018). Dentro de las clases farmacológicas, los FAEs y los psicofármacos fueron identificados entre los que presentaban una mayor proporción de prescripciones *off-label* (Radler, 2006; Hefner 2022; Vijay 2018).

Particularmente en el contexto de pacientes con patologías psiquiátricas internados, los FAEs son considerablemente empleados. Un programa de farmacovigilancia a gran escala en psiquiatría (AMSP), que analizó datos de más de 430.000 pacientes entre 1993 y 2013, encontró que las principales indicaciones para el uso de FAEs incluían manía aguda, trastorno esquizoafectivo y psicosis esquizofrénicas y orgánicas. El ácido valproico fue la sustancia más comúnmente prescrita en estos grupos (Druschky, 2018). Estos patrones de uso consolidan la relevancia clínica de los

FAEs en la atención psiquiátrica hospitalaria, incluso para indicaciones *off-label*, y a la vez subrayan la continua necesidad de investigar su perfil de eficacia y seguridad en estos escenarios.

Dada la necesidad de comprender mejor estos patrones de prescripción en contextos específicos de alta complejidad, el objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia del uso de FAEs en pacientes internados en un hospital psiquiátrico, examinar los criterios de indicación (distinguiendo entre *on-label* y *off-label* según fichas técnicas), y correlacionar estas prescripciones con los diagnósticos clínicos y comorbilidades asociadas.

Materiales y método

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo basado en la revisión de historias clínicas de pacientes internados en un hospital especializado de Salud Mental. El objetivo principal fue analizar el patrón de prescripción de FAEs, con énfasis en la identificación y análisis del uso *off-label*.

- **Población:** Se identificaron y revisaron un total de 252 historias clínicas en el período comprendido entre enero de 2018 y diciembre de 2018. De estas, se incluyeron finalmente a 205 pacientes. Las 47 historias clínicas restantes fueron excluidas debido a que el diagnóstico principal del paciente no era lo suficientemente preciso o la indicación específica del FAE no estaba claramente documentada. Esta falta de claridad en la información impidió determinar de manera inequívoca si la prescripción correspondía a un uso *off-label* o no, lo cual era esencial para el objetivo de este estudio.
- **Recolección de datos:** Se utilizó una ficha de datos estandarizada para cada paciente. La información se mantuvo de forma anónima para garantizar la confidencialidad y evitar la identificación de los pacientes. Las variables que se recabaron fueron demográficas (edad, sexo), clínicas (diagnóstico clínico principal, comorbilidades asociadas) y los tratamientos farmacológicos.
- **Clasificación de prescripciones de FAEs (*on-label* vs. *off-label*):** Para cada FAE identificado, la determinación de si la prescripción era *on-label* (con indicación aprobada) u *off-label* (fuera de indicación aprobada) se basó estrictamente en la ficha técnica oficial de cada fármaco (información del producto aprobada por la agencia reguladora de medicamentos). Se consideró una prescripción *on-label* si la indicación documentada en la historia clínica

del paciente coincidía con alguna de las indicaciones aprobadas para ese FAE en su ficha técnica. Por el contrario, se clasificó como *off-label* cualquier prescripción donde la indicación principal para la cual se administraba el FAE no estuviera listada en su ficha técnica, independientemente de que el paciente presentara o no epilepsia.

- **Cuantificación de dosis:** Las dosis de las drogas se expresaron en dosis diaria definida (DDD). Para cada prescripción, la dosis diaria administrada al paciente se convirtió a su equivalente en DDD dividiendo la dosis diaria en miligramos (mg) por la DDD asignada para ese fármaco específico según la clasificación ATC/DDD de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2013).
- **Análisis estadístico:** Los datos recolectados fueron procesados utilizando el programa GraphPad Prism v6. El análisis estadístico incluyó la determinación de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para las variables numéricas, se calcularon medidas de tendencia central y dispersión. Para evaluar la asociación entre el uso *off-label* de FAEs y las diferentes categorías clínicas, se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado (χ^2) de independencia o test de Fisher según el caso. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Resultados

Se analizaron un total de 205 historias clínicas de pacientes internados. La muestra estuvo compuesta por 122 hombres (59,1 %) y 83 mujeres (40,49 %), lo que

indica una prevalencia ligeramente mayor de pacientes masculinos. La edad media de los pacientes fue de $51,32 \pm 16,34$ años, con un rango considerable (20-93 años), reflejando una amplia diversidad etaria en la población estudiada. El tiempo medio de hospitalización fue de $19,93 \pm 17,95$ años, también con un rango amplio (1-70 años), sugiriendo estancias prolongadas para algunos pacientes. Los resultados para edad media y duración de la internación no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos segregados por tipo de prescripción.

Los diagnósticos clínicos más frecuentes fueron esquizofrenia (38,05 %, $n=78$) y psicosis no especificada (31,22 %, $n=64$), lo que subraya la complejidad de los pacientes atendidos en la institución. En cuanto a las comorbilidades, el retraso psicomadurativo (31,21 %, $n=64$) y el consumo problemático de sustancias (24,39 %, $n=50$) fueron las más prevalentes. Se realizaron pruebas de Chi-cuadrado de independencia para evaluar la asociación entre el sexo y la presencia de cada comorbilidad o diagnóstico clínico. De estos análisis, se observó que los hombres presentaban una frecuencia significativamente mayor de consumo problemático de sustancias (26,23 %, $n=32$) en comparación con las mujeres (10,84 %, $n=9$), [$\chi^2(1) = 4.27$, $p=0.039$]. Las demás comorbilidades o diagnósticos no mostraron diferencias significativas entre sexos. Las características clínicas y demográficas se recogen en las *Tablas 1A-1B-1C*.

Se encontró que las drogas antiepilépticas fueron prescritas en el 43,9 % de los pacientes de la muestra.

Tabla IA. Características clínicas y demográficas

	Total de la muestra n 205		
	Total n 205	Hombres n 122	Mujeres n 83
Edad (años) media (DS)	51,32 (16,34)	45,79 (16,26)	54,53 (14,72)
Duración de la internación (años) media (DS)	19,93 (17,95)	17,14 (16,89)	25,42 (18,82)
Diagnóstico de admisión (%)			
Diagnóstico no psiquiátrico	23,41	18,85	30,12
Psicosis no especificada	31,22	36,88	22,89
Esquizofrenia	38,05	40,99	33,74
Otros	7,32	3,28	13,25
Comorbilidades			
Sin comorbilidades	30,24	3,44	45,78
Consumo problemático de sustancias	24,39	26,23	10,84
Epilepsia	14,15	4,10	2,40
Retraso psicomadurativo	31,22	13,93	24,1
Comorbilidades múltiples	14,14	12,30	16,87

Tabla IB. Características clínicas y demográficas

	Sin prescripción de FAEs n 115		
	Total n 115	Hombres n 64	Mujeres n 51
Edad (años) media (DS)	51,11 (16,59)	47,48 (16,69)	54,10 (15,90)
Duración de la internación (años) media (DS)	20,75 (19,32)	17,51 (18,63)	24,80 (19,57)
Diagnóstico de admisión (%)			
Diagnóstico no psiquiátrico	17,39	7,81	29,41
Psicosis no especificada	36,52	46,87	41,18
Esquizofrenia	41,74	42,19	23,53
Otros	4,35	3,13	5,88
Comorbilidades			
Sin comorbilidades	46,96	48,44	50,98
Consumo problemático de sustancias	29,57	35,94	15,69
Epilepsia	0,87	0,00	0,00
Retraso psicomadurativo	22,60	14,06	29,41
Comorbilidades múltiples	2,60	1,56	3,92

Tabla IC. Características clínicas y demográficas

	Con prescripción de FAEs n 90		
	Total n 90	Hombres n 58	Mujeres n 32
Edad (años) media (DS)	49,06 (15,47)	45,36 (16,29)	48,24 (14,03)
Duración de la internación (años) media (DS)	19,93 (17,95)	19,58 (15,63)	17,62 (17,07)
Diagnóstico de admisión (%)			
Diagnóstico no psiquiátrico	31,11	31,03	31,25
Psicosis no especificada	24,44	25,86	21,87
Esquizofrenia	33,33	39,66	21,87
Otros	11,11	3,45	25,00
Comorbilidades			
Sin comorbilidades	8,89	37,93	37,50
Consumo problemático de sustancias	17,78	15,52	9,37
Epilepsia	31,33	8,62	6,25
Retraso psicomadurativo	42,22	13,79	15,62
Comorbilidades múltiples	26,67	24,14	31,25

Dentro de este grupo, se identificaron cuatro patrones específicos de prescripción. Por un lado, la prescripción *on-label* en el 34,45 % de los casos y la prescripción *off-label* en el 65,55 % restante. Pero, por otro lado, la prescripción múltiple de FAEs, definida como la indicación de más de un fármaco antiepiléptico diferente a un mismo paciente, que se observó en el 7,31 % de los casos, y la doble prescripción, que se refiere a la situación en la que un paciente recibe FAEs tanto para indicaciones *on-label* como para indicaciones *off-label* de forma simultánea, lo cual se registró en el 10,00 % de los pacientes.

Los resultados muestran que, aunque se observa una tendencia de mayor prescripción de FAEs en hombres (Odds Ratio = 1.44), esta diferencia no alcanza significancia estadística al nivel de $p < 0.05$ ($\chi^2(1) = 1.62$, $p = 0.203$). Este hallazgo podría estar relacionado con la mayor prevalencia de consumo problemático de sustancias en este grupo, como se mencionó anteriormente.

En cuanto a las comorbilidades, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de epilepsia y la prescripción de FAEs ($\chi^2(1) = 35.57$, $p < 0.0001$). Específicamente, el 31,33 % de

los pacientes que recibían FAEs presentaban epilepsia, en contraste con solo el 0,87 % de los pacientes que no lo recibían. Esto se correlaciona fuertemente con la indicación *on-label* esperada para estos fármacos. Además, la presencia de múltiples comorbilidades mostró una asociación estadísticamente significativa con la prescripción de FAEs ($\chi^2(1)=23.49, p<0.0001$). Se observó que el 26,67 % de los pacientes con FAEs presentaban múltiples comorbilidades, en comparación con solo el 2,60 % de los pacientes sin FAEs, lo cual indica que los antiepilépticos tienden a prescribirse en pacientes con cuadros clínicos más complejos.

El aspecto central del estudio fue la prescripción *off-label* de FAEs, la cual se registró en el 65,55 % de los casos. Esto indica que una proporción significativa de los FAEs se utilizan para indicaciones no aprobadas en el contexto de la salud mental. Los diagnósticos más frecuentes asociados a la prescripción *off-label* fueron esquizofrenia (33,33 % $n=30$), retraso mental sin epilepsia (31,11 % $n=28$) y psicosis asociada al consumo problemático de sustancias (17,78 % $n=16$). Dentro de este contexto *off-label*, la presencia de retraso psicomadurativo sin epilepsia mostró una asociación estadísticamente significativa con la prescripción de FAEs ($\chi^2(1)=8.15, p=0.0043$), un hallazgo que resalta la prevalencia del uso de estos fármacos en una población altamente vulnerable con necesidades complejas.

El ácido valproico emergió como el fármaco más prescrito *off-label* ($\chi^2(8)=144.27, p<0.0001$) seguido del gabapentin (*ver Figura 1*). Al analizar las diferentes dosis de FAEs utilizadas entre ambas indicaciones (*on-label* vs. *off-label*), expresadas en dosis diaria definida (DDD), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

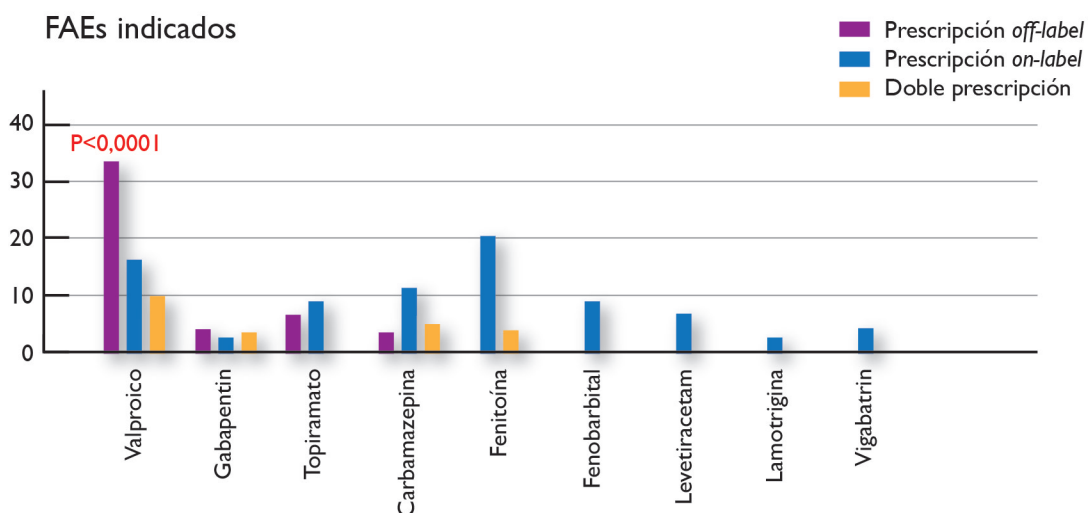
Discusión

El presente estudio reveló una alta prevalencia de prescripción *off-label* de fármacos antiepilépticos en pacientes internados en un hospital especializado de Salud Mental, alcanzando el 65,55 % de los casos. Este porcentaje es notablemente superior al reportado en estudios europeos sobre prescripción de psicofármacos en psiquiatría. Hefner et al. (2022), en una extensa muestra de 53.909 pacientes de diez hospitales psiquiátricos alemanes, determinaron una tasa de prevalencia de prescripción *off-label* de psicofármacos del 30,2 %. De manera similar, Assion et al. (2007) encontraron un uso *off-label* de 39-47 % en una clínica psiquiátrica alemana, y Andréoli et al. (2013) reportaron un 22,3 % en prescripciones psiquiátricas en Francia.

La disparidad observada entre nuestros hallazgos y estos estudios puede atribuirse a varias razones. Es posible que nuestra población de pacientes presente una mayor complejidad, cronicidad o resistencia a tratamientos estándar, lo que impulse la necesidad de explorar opciones terapéuticas adicionales. Las guías clínicas locales, la disponibilidad de fármacos y las particularidades de un hospital especializado en un país de vías de desarrollo, también podrían explicar estas diferencias. A pesar de ello, la tendencia al uso *off-label* de psicofármacos es un fenómeno global.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la prescripción *off-label* como el uso de un agente farmacéutico para una indicación no aprobada o en un grupo de edad no aprobado o en diferente dosis, duración o vía de administración. Es crucial reconocer que, si bien la evidencia de alta calidad es preferible, el uso fuera de prospecto puede justificarse bajo ciertas situaciones, especialmente cuando la condi-

Figura 1. Frecuencia y tipo de prescripción de fármacos antiepilépticos específicos



ción del paciente es grave y existe otra evidencia que respalda el beneficio potencial; la terapia estándar se considera inadecuada para lograr el resultado deseado; los pacientes han sido debidamente informados sobre los posibles beneficios y riesgos y han dado su consentimiento; se implementa un monitoreo activo y adecuado de la seguridad de los medicamentos, incluidos los mecanismos para identificar y gestionar rápidamente los eventos adversos. En el contexto de la práctica clínica argentina, estas consideraciones son particularmente relevantes (Bierzuchudek, 2022).

En nuestro estudio, de los 90 pacientes que recibieron FAEs, un 31,33 % presentaba epilepsia, lo cual representa la indicación *on-label* esperada. Sin embargo, el 65,55 % de las prescripciones fue *off-label*, lo que destaca la magnitud del uso de estos fármacos para condiciones no epilépticas en nuestra población. Las indicaciones *off-label* más frecuentes fueron para esquizofrenia (33,33 %), retraso mental sin epilepsia (31,11 %) y psicosis asociada al consumo problemático de sustancias (17,78 %). Estos hallazgos concuerdan con la creciente evidencia y el uso empírico de FAEs como coadyuvantes o alternativas en el tratamiento de trastornos psiquiátricos complejos (Horowitz, 2014). Por ejemplo, diversos FAEs, especialmente el ácido valproico (el más prescrito *off-label* en nuestra cohorte), ha sido estudiado por su papel en la modulación del estado de ánimo, la reducción de la impulsividad, el control de la agitación y la estabilización en pacientes con esquizofrenia o psicosis (Ventriglio, 2011; Horowitz, 2014). Ettinger et al. (2007) ya destacaban el uso de antiepilépticos para condiciones no epilépticas, incluyendo trastornos psiquiátricos, consolidando esta práctica. El uso en pacientes con retraso psicomadurativo sin epilepsia podría explicarse por la necesidad de controlar síntomas conductuales como la agresividad o la irritabilidad, donde los FAEs pueden ofrecer un perfil de efectos secundarios diferente al de otros psicofármacos (Ovsiew, 2004).

El ácido valproico emergió como el fármaco más prescrito *off-label*, seguido del gabapentin. El uso del valproico en primer lugar puede deberse a su bien establecido perfil como estabilizador del estado de ánimo en el trastorno bipolar (Mari, 2024; Kaufman, 2011), lo que ha llevado a su extensión a otros trastornos del espectro afectivo y psicótico en ausencia de manía aguda (Kaufman, 2011). Además, su disponibilidad y conocimiento por parte de los profesionales de la salud pueden influir en su elección. Estos hallazgos se refuerzan con los resultados de Martínez-Lazcano

et al. (2015), quienes, en un estudio transversal en unidades de psiquiatría de estancia prolongada, encontraron que el ácido valproico era frecuentemente utilizado para indicaciones *off-label*. Su estudio reveló que el 51,5 % de los pacientes estaba en tratamiento con ácido valproico, y de estos, el 70,9 % lo recibía para indicaciones *off-label*, siendo la esquizofrenia la principal indicación (57,4 %). Esta notable concordancia entre nuestros resultados y los de Martínez-Lazcano et al. (2015) sugiere una tendencia consistente en el uso extendido del valproato en psiquiatría, más allá de sus indicaciones aprobadas. Por otro lado, el gabapentin, aunque inicialmente desarrollado como FAE, ha ganado terreno en el manejo de la ansiedad, el insomnio y los síntomas de abstinencia de sustancias, lo que lo convierte en una opción atractiva en la población con consumo problemático de sustancias observada en nuestro estudio (Ettinger, 2007).

Un hallazgo relevante fue la presencia de prescripción múltiple con FAEs, ya que el 7,31 % de los pacientes que recibían estas drogas tenían más de un FAE indicado. Este aspecto subraya la complejidad de los casos tratados en un hospital especializado en psiquiatría, donde a menudo se manejan pacientes con patologías crónicas y resistentes a tratamientos estándar. La co-prescripción de múltiples psicofármacos, incluidos FAEs, si bien puede buscar una optimización del efecto terapéutico, también incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas, superposición de efectos adversos y una mayor carga medicamentosa para el paciente. Esto requiere un monitoreo clínico estricto, como se destaca en la revisión sobre la polifarmacia en psiquiatría de Nakagami et al. (2021), quienes abogan por una política de polifarmacia racional, resaltando la importancia de justificar cada adición a un esquema terapéutico, un aspecto crítico en el contexto del uso *off-label* de FAEs donde la evidencia puede ser menos robusta.

En este contexto de prescripción compleja, nuestra investigación también identificó un 10,00 % de casos con doble prescripción de FAEs, definida como la coocurrencia de indicaciones *on-label* y *off-label* en un mismo paciente. Este patrón de prescripción es particularmente interesante, ya que sugiere la intención del clínico de abordar simultáneamente una condición para la cual el FAE tiene una indicación aprobada (por ej., epilepsia) y otra para la cual su uso es *off-label* (por ej., control conductual en retraso psicomadurativo o estabilización en psicosis). Si bien esto puede reflejar un enfoque individualizado y pragmático para pacien-

tes con comorbilidades complejas, también intensifica los desafíos asociados al uso *off-label*. La coexistencia de ambas prescripciones en el mismo esquema terapéutico exige una justificación clara y un monitoreo exhaustivo en estos escenarios clínicos.

La significativa asociación entre la presencia de múltiples comorbilidades y la prescripción de FAEs revela una implicación crucial para la labor en internación psiquiátrica. Esto sugiere que, dada la complejidad inherente al manejo de estos pacientes, se recurre a los antiepilépticos, incluyendo su uso *off-label*, como una estrategia para abordar síntomas de difícil tratamiento o la resistencia a tratamientos convencionales de primera línea. Sin embargo, en esta población de por sí compleja, esta estrategia de prescripción demanda un control riguroso de los riesgos asociados, como las interacciones farmacológicas y la aparición de efectos adversos, para asegurar y optimizar los resultados terapéuticos. Estudios como el de Druschky et al. (2018), que investigaron el uso y la seguridad de antiepilépticos en pacientes psiquiátricos hospitalizados, subrayan la relevancia de monitorear cuidadosamente esta población debido al riesgo inherente de efectos adversos y la complejidad de las interacciones farmacológicas en contextos de polifarmacia y comorbilidad, una preocupación compartida en nuestro contexto.

Un aspecto llamativo fue el análisis de la dosis diaria definida (DDD), definida por la OMS como la dosis diaria de mantenimiento promedio asumida para su indicación primaria (OMS, 2013). Al comparar las DDD medias de los FAEs entre los grupos de prescripción *on-label* y *off-label*, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la mayoría de los fármacos. Este resultado sugiere que, a pesar de que los FAEs se utilizan para indicaciones diversas, los esquemas de dosificación se mantienen dentro de rangos similares, lo cual puede reflejar guías de práctica clínica implícitas o un manejo clínico estandarizado de la titulación y mantenimiento de estos fármacos, independientemente de la indicación principal.

Es plausible que la práctica común de prescripción *off-label* surja como una estrategia ante la falta de respuesta de los pacientes a los tratamientos farmacológicos estándar, la necesidad de manejar cuadros clínicos con comorbilidades complejas que no se ajustan a las guías convencionales, o la búsqueda de un perfil de efectos secundarios percibido como más favorable para el paciente (Wittich, 2012). La experiencia clínica personal y el conocimiento acumulado de resultados casuísticos, aunque no siempre respaldados por

evidencia robusta para estas indicaciones específicas, también podrían desempeñar un papel crucial en la elección de los FAEs en contextos donde las opciones terapéuticas son limitadas o insuficientes. Radley et al. (2006) ya destacaban en un estudio en EE. UU. que la prescripción *off-label* es una práctica común en la medicina ambulatoria, impulsada por la necesidad clínica. Asimismo, Vijay et al. (2018) identificaron patrones y predictores del uso *off-label* de psicofármacos, incluyendo factores clínicos que se alinean con nuestras observaciones, sugiriendo una racionalidad subyacente en la decisión clínica.

Sin embargo, en la mayoría de los casos el uso generalizado *off-label* en el tratamiento psiquiátrico es insatisfactorio tanto para los médicos como para los pacientes, ya que el temor a las consecuencias negativas puede llevar a la interrupción de los medicamentos prescritos al alta hospitalaria o a una mayor tasa de reingresos (Assion, 2007; Weih, 2008).

Es fundamental reconocer las limitaciones del presente estudio. Su diseño retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas impide establecer relaciones de causalidad, permitiendo únicamente identificar asociaciones. La información disponible en las historias clínicas puede estar sujeta a sesgos o incompletitudes. Asimismo, al tratarse de un hospital monovalente de salud mental, los resultados podrían no ser directamente generalizables a otras poblaciones de pacientes o a diferentes niveles de atención sanitaria (por ej., pacientes ambulatorios). Adicionalmente, el alcance de este estudio se centró exclusivamente en los fármacos antiepilépticos de clases no benzodiazepínicos. Las benzodiazepinas, a pesar de tener indicaciones antiepilépticas reconocidas y un amplio uso en diversas condiciones psiquiátricas (Targas Yacubian, 2014), no fueron incluidas en el análisis. Esta exclusión podría subestimar la verdadera magnitud del uso de fármacos con actividad antiepiléptica en la población estudiada, así como los patrones de co-prescripción o las interacciones entre diferentes clases de psicofármacos. Finalmente, el estudio no incluyó un seguimiento de los pacientes, por lo que no fue posible evaluar la eficacia clínica ni la incidencia de eventos adversos asociados al uso *off-label* de estos fármacos.

Conclusiones

En conclusión, este estudio pone de manifiesto la elevada frecuencia de la prescripción *off-label* de fármacos antiepilépticos en pacientes internados en un hospital especializado de salud mental, principalmen-

te para trastornos como la esquizofrenia, el retraso psicomadurativo sin epilepsia y la psicosis asociada al consumo de sustancias. Aunque estos fármacos ofrecen opciones terapéuticas en condiciones donde las alternativas son limitadas, la magnitud de su uso fuera de etiqueta subraya la urgente necesidad de más investigación. Es imprescindible llevar a cabo estudios prospectivos, ensayos clínicos controlados y estudios de cohortes más grandes que permitan aclarar de forma rigurosa los verdaderos riesgos y beneficios de la prescripción *off-label* de los FAEs en el campo de la psiquiatría, así como establecer guías de práctica clínica basadas en evidencia sólida para optimizar la seguridad y eficacia de estos tratamientos.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de intereses en relación al contenido de este artículo.

Referencias bibliográficas

- Andréoli, L., Gaudoneix, M., Beauverie, P., & de Beaurepaire, R. (2013). Prescriptions hors autorisation de mise sur le marché en psychiatrie publique hospitalière [Off-label prescriptions in public psychiatric hospital practice]. *Thérapie*, 68(6), 347–359. <https://doi.org/10.2515/therapie/2013054>
- Assion, H. J., & Jungck, C. (2007). *Off-label* prescribing in a German psychiatric hospital. *Pharmacopsychiatry*, 40(1), 30–36. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970059>
- Bierzchudek, L. (2022). Prescripción *off-label* de medicamentos: Definición y consideraciones ético-regulatorias en Argentina. *Revista De Bioética y Derecho*, (55). <https://doi.org/10.1344/rbd2022.55.36893>
- Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos sobre el Sistema ATC/DDD. Disponible en: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
- Druschky, K., Bleich, S., Grohmann, R., Engel, R. R., Kleimann, A., Stübner, S., Greil, W., & Toto, S. (2018). Use and safety of antiepileptic drugs in psychiatric inpatients—data from the AMSP study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 268(2), 191–208. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0827-5>
- Ettinger, A. B., & Argoff, C. E. (2007). Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 4(1), 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.10.003>
- Hefner, G., Wolff, J., Toto, S., Reißner, P., & Klimke, A. (2022). *Off-label* use of antidepressants, antipsychotics, and mood-stabilizers in psychiatry. *Journal of neural transmission*, 129(11), 1353–1365. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02542-0>
- Horowitz, E., Bergman, L. C., Ashkenazy, C., Moscona-Hurvitz, I., Grinvald-Fogel, H., & Magnezi, R. (2014). *Off-label* use of sodium valproate for schizophrenia. *PLoS one*, 9(3), e92573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092573>
- Kaufman K. R. (2011). Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. *Epilepsy & behavior: E&B*, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.03.011>
- Mari, J., Dieckmann, L. H. J., Prates-Baldez, D., Haddad, M., Rodrigues da Silva, N., & Kapczinski, F. (2024). The efficacy of valproate in acute mania, bipolar depression and maintenance therapy for bipolar disorder: an overview of systematic reviews with meta-analyses. *BMJ open*, 14(11), e087999. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-087999>
- Martínez González, Carmen, & Bravo Acuña, Juan. (2016). Prescripción *off-label* inducida: responsabilidad ¿compartida? *Pediatría Atención Primaria*, 18(69), 59–63.
- Martínez-Lazcano, M. T., Esplá-González, S., Herraiz-Robles, P., Hernández-Pérez, P., Chillerón-Cuenca, R., & Pol-Yanguas, E. (2015). Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada [Use of valproic acid in long stay units of psychiatry]. *Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 39(2), 92–101. <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.2.8460>
- Nakagami, Y., Hayakawa, K., Horinouchi, T., Pereira-Sanchez, V., Tan, M. P. J., Park, S. C., Park, Y. C., Moon, S. W., Choi, T. Y., Avasthi, A., Grover, S., Kallivayalil, R. A., Rai, Y., Shalbfan, M., Chongsuksiri, P., Udomratn, P., Kathriarachchi, S. T., Xiang, Y. T., Sim, K., Javed, A., ... Kato, T. A. (2021). A Call for a Rational Polypharmacy Policy: International Insights From Psychiatrists. *Psychiatry investigation*, 18(11), 1058–1067. <https://doi.org/10.30773/pi.2021.0169>
- Ovsiew F. (2004). Antiepileptic drugs in psychiatry. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(12), 1655–1658. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.036863>
- Radley, D. C., Finkelstein, S. N., & Stafford, R. S. (2006). *Off-label* prescribing among office-based physicians. *Archives of internal medicine*, 166(9), 1021–1026. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1021>
- Targas Yacubian, E. M., Contreras-Caicedo, G., Ríos-Pohl, L. (2014). *Tratamiento farmacológico de las epilepsias*. Sao Paulo: Leitura Médica Ltda.
- Ventriglio, A., Vincenti, A., Centorriero, F., Talamo, A., Fitzmaurice, G., & Baldessarini, R. J. (2011). Use of mood stabilizers for hospitalized psychotic and bipolar disorder patients. *International clinical psychopharmacology*, 26(2), 88–95. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328340c0de>
- Vijay A, Becker JE, Ross JS (2018) Patterns and predictors of *off-label* prescription of psychiatric drugs. *PLoS ONE* 13(7): e0198363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198363>
- Weih, M., Thürauf, N., Bleich, S., & Kornhuber, J. (2008). *Off-Label-Use* in der Psychiatrie [Off-label use in psychiatry]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 76(1), 7–13. <https://doi.org/10.1055/s-2007-980126>
- Wittich, C. M., Burkle, C. M., & Lanier, W. L. (2012). Ten common questions (and their answers) about *off-label* drug use. *Mayo Clinic proceedings*, 87(10), 982–990. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>