

Patrones de prescripción de psicofármacos en usuarios internados y en atención ambulatoria comunitaria en el hospital neuropsiquiátrico “Dr. Alejandro Korn”, La Plata, Argentina. Estudio de corte transversal

Prescription patterns of psychotropic drugs in inpatient and in community outpatient care at the neuropsychiatric hospital “Dr. Alejandro Korn”, La Plata, Argentina. Cross-sectional study

Pedro Damián Gargoloff¹, Martín A. Urtasun², Raúl Riveros³, Verónica Ruiz⁴, Martín Cañas⁵

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i167.796>

Resumen

Objetivo: Identificar patrones de prescripción psicofarmacológica en usuarios mayores de 18 años del Hospital “Dr. Alejandro Korn” de La Plata, Argentina. **Metodología:** Estudio observacional, descriptivo, transversal. Se relevaron las prescripciones de psicofármacos de personas internadas y ambulatorias. **Resultados:** 425 usuarios (71 % masculinos), 218 eran ambulatorios en centros de salud mental comunitarios o en las salas; 207 internados en salas de larga (n=86), media (n=34) y corta estancia (n=87), con una mediana (rango) de internación de 9.5 (1-53.3) años. Los diagnósticos más prevalentes fueron esquizofrenia y otras psicosis (71.1 %) y retraso mental (16.7 %). El 94.6 % recibían antipsicóticos (AP), con 43.1 % de primera generación (APG) y 77.2 % de segunda generación; 74.6 % sedantes/hipnóticos, principalmente benzodiazepinas; 42.6 % anticonvulsivantes y 13.4 % antidepresivos. La polifarmacia antipsicótica (≥ 2 AP) fue de 42.3 %, alcanzando 69.9 % en usuarios de APG. La dosis de AP fue ≥ 600 mg equivalentes de clorpromazina (eqCPZ) en 62.9 % y ≥ 1200 mg eqCPZ en 25.9 %. El 22.4 % de los usuarios de AP recibían biperideno. **Conclusiones:** existe una elevada frecuencia de polifarmacia AP, altas dosis de AP y uso de APG. También prescripción frecuente de benzodiazepinas. Es prioritario evaluar la reducción de dosis y deprescripción de los diferentes grupos farmacológicos.

Palabras clave: psicotrópicos, utilización de psicofármacos, hospitales psiquiátricos

RECIBIDO 10/6/2024 - ACEPTADO 2/7/2024

¹Médico Psiquiatra. Jefe de Sala. Hospital “Dr. Alejandro Korn”, La Plata, Argentina. Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA). <https://orcid.org/0009-0006-6477-9959>

²Médico Clínico. Magister en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud, Universidad de Lanús (UNLa). Área Farmacología, Fundación FEMEBA, La Plata, Argentina. <https://orcid.org/0000-0001-6018-8250>

³Médico. Jefe de Residentes, Hospital “Dr. Alejandro Korn”, La Plata, Argentina. <https://orcid.org/0009-0009-9579-3667>

⁴Médica Psiquiatra. Jefa de Sala, Hospital “Dr. Alejandro Korn”, La Plata, Argentina. Universidad Nacional de La Plata (UNLP). <https://orcid.org/0009-0003-0413-7004>

⁵Médico. Magister en Farmacoepidemiología. Área Farmacología, Fundación FEMEBA, La Plata, Argentina. Universidad Nacional Arturo Jauretche (UNA), Florencio Varela, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-0500-5866>

Autor correspondiente:

Pedro Damián Gargoloff

pdgargoloff@yahoo.com.ar

Institución en la que se realizó la investigación: Hospital Interzonal Especializado en Agudos y Crónicos “Dr. Alejandro Korn”, La Plata, Argentina.



Abstract

Objective: to identify psychopharmacological prescription patterns in users over 18 years of age at the “Dr. Alejandro Korn” hospital from La Plata, Argentina. **Methodology:** observational, descriptive, cross-sectional study. Psychotropic drug prescriptions of inpatients and outpatients were surveyed. **Results:** Of 425 users (71 % male), 218 were outpatients in community mental health centers or wards; 207 hospitalized in long-stay (n=86), medium-stay (n=34) and short-stay wards (n=87), with a median (range) of hospitalization of 9.5 (1-53.3) years. The most prevalent diagnoses were schizophrenia and other psychoses (71.1 %) and mental retardation (16.7 %). Up to 94.6 % received antipsychotics (AP), with 43.1 % first generation (FGA) and 77.2 % second generation; 74.6 % sedatives/hypnotics, mainly benzodiazepines; 42.6 % anticonvulsants and 13.4 % antidepressants. Antipsychotic polypharmacy (≥ 2 AP) was 42.3 %, reaching 69.9 % in FGA users. The AP dose was ≥ 600 mg chlorpromazine equivalents (eqCPZ) in 62.9 % and ≥ 1200 mg eqCPZ in 25.9 %. Up to 22.4 % of AP users received biperiden. **Conclusions:** there is a high frequency of AP polypharmacy, high doses of AP and use of FGA. Also, high frequency of benzodiazepines prescription. It is necessary to prioritize dose reduction and deprescription of the different pharmacological groups.

Keywords: psychotropic drugs, psychotropic utilization, psychiatric hospitals

Introducción

Desde su aparición a mediados del siglo XX, los fármacos psicotrópicos han cambiado la historia de las enfermedades mentales, constituyendo uno de los principales recursos con que cuenta la psiquiatría para abordarlas (Braslow & Marder, 2019).

Las investigaciones para conocer cómo se prescriben los psicofármacos en usuarios ambulatorios y hospitalizados son numerosas y extendidas en numerosos países (Bitter et al., 2003; Centorrino et al., 2008; Gaviria et al., 2015; Jaffe & Levine, 2003; Paton et al., 2003). Tanto en usuarios internados como en ambulatorios no es infrecuente el uso de la polifarmacia antipsicótica en detrimento de la monoterapia, entendiendo aquella como el uso de dos o más agentes antipsicóticos al mismo tiempo (Faries et al., 2005; Zieher, 2003), práctica que queda por fuera de las normativas o guías clínicas basadas en la evidencia científica (Bret et al., 2002; Broekema et al., 2007; Rittsmannberger et al., 1999). También es habitual el uso de determinados psicofármacos por fuera de las condiciones clínicas estudiadas (Lücke et al., 2018; Wang et al., 2016).

A pesar de las potenciales ventajas de los antipsicóticos de segunda generación, se ha documentado una frecuencia elevada de polifarmacia antipsicótica y del uso de dosis elevadas (Ballon & Stroup, 2013; Fujita et al., 2013).

La combinación de drogas antipsicóticas se encuentra generalmente desalentada en la comunidad científica internacional y la mayoría de las recomendaciones internacionales para el tratamiento de los

trastornos mentales ponen énfasis en la práctica de la monoterapia antipsicótica (Keepers et al., 2020; Leucht et al., 2020; Norman et al., 2017). En los ensayos clínicos se estudian habitualmente los fármacos aislados; una revisión Cochrane de las escasas investigaciones que comparan la monoterapia con combinaciones de antipsicóticos no muestra beneficios claros (Ortiz-Orendain et al., 2017).

Estas intervenciones, con múltiples drogas o en dosis por encima de las recomendadas, se relacionan con mayor riesgo de efectos adversos de diferente gravedad e intensidad, incluso muchos de ellos con riesgo de vida (Centorrino et al., 2004; Joukamaa et al., 2006; Szmulewicz et al., 2022). Las interacciones medicamentosas, ya sean farmacodinámicas o farmacocinéticas, constituyen la base para la explicación de muchos de los efectos indeseados y en ocasiones la falta de efectividad observada con la polifarmacia (Leendertsee et al., 2008).

Por otro lado, son frecuentes los escenarios clínicos en que la polifarmacia está considerada necesaria como en situaciones de riesgo para sí o terceros, agitación psicomotriz, necesidad de medicación hipnótica, tratamiento profiláctico o de mantenimiento y no solo en fases agudas de los trastornos mentales y estrategias de potenciación (Corrales et al., 2021; Hjorth, 2021; Lähteenvuo & Tiihonen, 2021; Galling et al., 2017).

Son numerosos los estudios que muestran a esta estrategia no como una excepción sino más bien como una práctica sumamente frecuente y extendida en diferentes países. (Ayenew et al., 2021; Bret et al., 2002; Broekema et al., 2007; Centorrino et al., 2008; Gallego

et al., 2012; Rittsmannberger et al., 1999). La realidad sobre la práctica de la monoterapia en la actualidad plantea interrogantes sobre cuál es el verdadero impacto de las recomendaciones (Stašević et al., 2020).

Los anticolinérgicos, como el biperideno, tienen su indicación en el tratamiento de los efectos adversos extrapiramidales o parkinsonianos agudos asociados a los antipsicóticos. La prescripción crónica fue asociada a efectos adversos serios como retención urinaria, severa constipación, alteraciones cognitivas y delirium, y otros de menor severidad como sequedad de boca, estreñimiento, dificultad para orinar, visión borrosa, taquicardia, piel seca, hipotensión arterial y bradicardia (Ghaemi, 2019; Stahl, 2021). Las personas con enfermedades mentales severas, particularmente adultos mayores y aquellos con comorbilidades clínicas, tienen mayor riesgo de efectos secundarios anticolinérgicos (Joshi et al., 2021; Lupu et al., 2017; Malagaris et al., 2020).

Hasta donde conocemos, existe escasa información sobre patrones prescriptivos psicofarmacológicos en la población de usuarias y usuarios asistidos/as, en forma ambulatoria como en internación, en hospitales públicos especializados en salud mental en Argentina, incluyendo el Hospital Interzonal Especializado en Agudos y Crónicos "Dr. Alejandro Korn" de la ciudad de La Plata (Cermignani et al., 1998; de Menil & Cohen, 2009; Gargoloff et al., 2022). Los reportes publicados se refieren a personas internadas en servicios de larga estancia, sin comparaciones entre los diferentes dispositivos asistenciales.

El objetivo fue identificar patrones de prescripción de psicofármacos en usuarias y usuarios del hospital "Dr. Alejandro Korn", mayores de 18 años, internados en salas de corta, media y larga estancia, y en aquellos en seguimiento por dispositivos de salud mental comunitaria luego de la externación.

Métodos

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, realizado el 3/5/2023 en el Hospital "Dr. Alejandro Korn" de La Plata. Se relevó el plan de tratamiento psicofarmacológico de las personas internadas en las salas de pacientes de corta, media y larga estancia, así como de los usuarios ambulatorios previamente internados que continuaban su atención en esas mismas salas y en los centros de salud mental comunitaria. Los datos fueron recogidos de las historias clínicas, fichas de medicación y hojas de registro de enfermería.

Se registraron los psicofármacos indicados aplican-

do la clasificación Anatómico-Terapéutico-Química (ATC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2023). Se consignó la dosis diaria utilizada, cuantificada en mg y en dosis diarias definidas (DDD).

Las clases farmacológicas utilizadas se agruparon en antipsicóticos (AP, grupo N05A en la clasificación ATC), anticonvulsivantes (AC, N03), sedantes e hipnóticos (SH, N05B, N05C, R06A) y antidepresivos (AD, N06A). Los fármacos SH incluyeron las benzodiazepinas (BZD), los hipnóticos derivados de BZD, algunos antihistamínicos de uso sistémico como difenhidramina y prometazina, y levomepromazina, utilizada en dosis bajas por su efecto sedante.

El clonazepam está clasificado en ATC como anti-epiléptico, con una DDD de 8 mg, lo que no refleja su uso habitual como ansiolítico, en dosis mucho menores. A los fines de este estudio se asignó una DDD de 1 mg, de acuerdo a la bibliografía. (Quaglia Planas et al., 2009; Speranza et al., 2015; Urtasun et al., 2022; Zorzanelli et al., 2019).

Las dosis de AP se expresaron también como equivalentes de clorpromazina (eqCPZ), de acuerdo a los consensos internacionales, donde 600 mg eqCPZ señala el extremo superior del rango de dosis recomendada (Gardner et al., 2010; McAdam et al., 2023). Se clasificaron como antipsicóticos de primera generación (APG): clorpromazina, clotiapina, haloperidol, tioridazina, trifluoperazina, zuclopentixol; y como antipsicóticos de segunda generación (ASG): aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona.

El diagnóstico se tomó de la historia clínica, que sigue la *Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Edición* de la OMS.

Los resultados se procesaron con Microsoft Excel y se describen como proporciones, promedios, medianas y rangos, según el tipo de variable.

A fin de resguardar la confidencialidad de los participantes, las fichas de registro se identificaron con números arbitrarios, no relacionados con los datos filiatorios. El estudio fue autorizado por el Comité de Docencia e Investigación de la institución y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del hospital San Roque de La Plata, mediante Dictamen 036/22.

Resultados

Se identificaron 425 usuarios, con 71 % de varones y una mediana (rango) de edad de 49.5 (18-88) años. Las 207 personas internadas se distribuían en cinco salas de larga estancia (n=86), una de media estancia

(n=34) y tres de corta estancia (n=87). Los ambulatorios (n=218) eran asistidos en cinco salas de internación (n=54) y tres centros de salud mental comunitaria (n=164) (ver Tabla 1).

La mediana (rango) del tiempo de internación fue de 9.5 (1-53.3) años, con mediana de 0,3 años en las salas de corta estancia, 10,3 años en las de media y 24,7 años en las de larga estancia (Tabla 1). Se encontró una diferencia sustancial en el tiempo de internación entre varones y mujeres (mediana: 10,9 vs 1,4 años).

Sobre un total de 488 diagnósticos psiquiátricos registrados, los más frecuentes fueron esquizofrenia y otras psicosis no orgánicas (71,1 %), retraso mental (16,7 %), trastorno por consumo de sustancias (12,7 %) y trastorno mental orgánico (5,6 %). Aunque los usuarios con esquizofrenia y otras psicosis predominaron en todos los dispositivos estudiados, las personas con retraso mental se concentraban en las salas de larga estancia (ver Tabla 1).

El 99,8 % de los usuarios recibían al menos un psicofármaco, incluyendo antipsicóticos (94,6 %), sedantes e hipnóticos (74,6 %), anticonvulsivantes (42,6 %)

y antidepressivos (13,4 %). Los fármacos más prescritos entre los AP fueron olanzapina (30,1 % de los usuarios), haloperidol oral (25,4 %) y clozapina (24 %); de los AC, ácido valproico (27,1 %) y carbamazepina (10,1 %); entre los SH, lorazepam (33,4 %), clonazepam (24,5 %) y levomepromazina (22,4 %); para los AD, sertralina (5,2 %) y fluoxetina (3,3 %). El anticolinérgico biperideno fue prescrito en el 21,6 % de los usuarios. Las dosis utilizadas de cada psicofármaco se detallan en la Tabla 2.

El 82,8 % de los usuarios recibían más de una clase de psicofármaco. Las dos combinaciones más utilizadas fueron antipsicóticos con sedantes en el 33 % de los usuarios, y antipsicóticos, sedantes y anticonvulsivantes en el 27,3 %.

El 43,1 % de los usuarios recibían antipsicóticos de primera generación (APG) y el 77,2 %, antipsicóticos de segunda generación (ASG). Entre los usuarios de AP, 42,3 % recibían polifarmacia antipsicótica (PAP): 64,1 % de ellos con combinación de APG + ASG; 24,7 % con dos ASG y 11,2 % con dos APG. Un 15,9 % de los usuarios con PAP recibían 3 o 4 antipsicóticos diferen-

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población estudiada según dispositivo de atención

	Internados (n=207)			Ambulatorio (n=218)	Total (n=425)
	Corta estancia (n=87, 3 salas)	Media estancia (n=34, 1 sala)	Larga estancia (n=86, 5 salas)		
Género					
Masculino n (%)	51 (58 %)	34 (100 %)	62 (72 %)	155 (71 %)	302 (71 %)
Femenino n (%)	36 (42 %)	-	23 (27 %)	62 (28 %)	121 (28,4 %)
Otro n (%)	-	-	1 (1 %)	1 (0,5 %)	2 (0,48 %)
Edad en años, mediana (rango)	35 (18-69)	50 (24-81)	63 (39-88)	50 (20-75)	49,5 (18-88)
Tiempo de internación en años, mediana (rango)	0,3 (0,01-11,7)	10,3 (4,4-39)	24,7 (8,8-53,3)		
Diagnóstico (códigos CIE10) n (% sobre el total del dispositivo de atención)					
Trastorno mental orgánico (F00-F09)	6 (6,9 %)	4 (11,8 %)	6 (7,0 %)	8 (3,7 %)	24 (5,6 %)
Trastorno por consumo de sustancias (F10-F19)	24 (27,6 %)	5 (14,7 %)	6 (7,0 %)	19 (8,7 %)	54 (12,7 %)
Esquizofrenia y otras psicosis no orgánicas (F20-F29)	60 (69,0 %)	29 (85,3 %)	46 (53,5 %)	167 (76,6 %)	302 (71,1 %)
Trastornos afectivos (F30-F39)	5 (5,7 %)	-	-	7 (3,2 %)	12 (2,8 %)
Trastornos neuróticos y otros (F40-F48)	-	-	-	1 (0,5 %)	1 (0,2 %)
Trastorno de personalidad (F60-F69)	4 (4,6 %)	-	-	7 (3,2 %)	11 (2,6 %)
Retraso mental (F70-F79)	2 (2,3 %)	3 (8,8 %)	38 (44,2 %)	28 (12,8 %)	71 (16,7 %)
Epilepsia (G40)	2 (2,3 %)	2 (5,9 %)	7 (8,1 %)	7 (8,1 %)	13 (3,7 %)

CIE10: Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10.

Tabla 2. Tipo y dosis de los psicofármacos indicados

	Psicofármaco	Usuarios (n =425)	Dosis mediana mg	Dosis mínima mg	Dosis máxima mg	Dosis mediana DDD	Dosis mediana mg eqCPZ
Antipsicóticos	olanzapina	128	20	5	40	2	606.1
	haloperidol	108	20	5	60	2.5	1176.5
	clozapina	103	400	50	1100	1.3	599.7
	risperidona	83	3	0.5	6	0.6	300
	haloperidol decanoato	74	5	5	10	1.5	568.2
	quetiapina	50	300	50	900	0.8	240
	clotiapina	40	60	20	120	0.8	359.3
	aripiprazol	17	15	3.75	30	1	300
	tioridazina	16	350	50	600	1.2	420.2
	clorpromazina	7	100	12.5	200	0.3	100
	trifluoperazina	6	10	5	30	0.5	303
	zuclopentixol decanoato	3	13.3	13.33	13.33	0.9	564.8
	risperidona lib. prolongada	1	2.5	2.5	2.5	0.9	416.7
Otros	biperideno	92	0.2	0.1	0.6	0.2	
	litio	4	0.8	0.3	1	0.8	
Anticonvulsivantes	ácido valproico	115	1000	250	3000	0.7	
	carbamazepina	43	600	100	1000	0.6	
	lamotrigina	19	200	50	600	0.7	
	fenitoína	8	300	200	300	1	
	levetiracetam	7	1000	1000	2000	0.7	
	pregabalina	5	150	25	150	0.5	
	fenobarbital	2	225	150	300	2.3	
topiramato	2	175	50	300	0.6		
Sedantes e hipnóticos	lorazepam	142	5.00	0.63	13	2	
	clonazepam	104	2.00	0.50	8	2.0	
	levomepromazina	95	25.00	6.25	75	0.1	
	prometazina	62	31.25	12.50	100	1.3	
	zolpidem	25	10.00	5.00	12.5	1	
	diazepam	9	10.00	2.50	30	1	
	difenhidramina	3	50.00	50.00	75	0.3	
	alprazolam	2	1.88	0.75	3	1.9	
	clobazam	1	5.00	5.00	5	0.3	
Antidepresivos	sertralina	22	50	25	100	1	
	fluoxetina	14	35	20	40	1.8	
	paroxetina	9	40	20	40	2	
	venlafaxina	6	150	75	300	1.5	
	escitalopram	4	10	10	20	1	
	amitriptilina	1	25	25	25	0.3	
	citalopram	1	10	10	10	0.5	
	mirtazapina	1	30	30	30	1	

DDD: Dosis Diaria Definida; eqCPZ: dosis equivalente de clorpromazina.

tes. Entre los 170 usuarios con PAP se registraron 45 combinaciones diferentes; las más frecuentes fueron haloperidol con olanzapina (14,7 %) y haloperidol con clozapina (12,4 %), y sólo el 7 % utilizaba aripiprazol en combinación con olanzapina o clozapina.

Analizando la PAP según el diagnóstico, alcanzaba un 44,0 % en esquizofrenia y otras psicosis, y 35,2 % en discapacidad intelectual.

El 62,9 % de los usuarios recibían una dosis total de AP mayor a 600 mg eqCPZ y 25,9 % una dosis mayor a 1200 mg eqCPZ. Los porcentajes respectivos fueron 69,2 % y 30,8 % para esquizofrenia y otras psicosis, y 53,2 % y 21,0 % en retraso mental.

El 22,4 % de los usuarios de antipsicóticos recibían biperideno, incluyendo el 30,6 % de internados en salas de corta estancia, 3,0 % en las de media, 9,7 % en las de larga estancia, y 26,4 % en usuarios ambulatorios. Teniendo en cuenta el tipo de AP, la prescripción de biperideno era de 37,2 % con los APG y de 18,0 % con los ASG (ver Tabla 3). Para el caso de risperidona alcanzaba el 24,1 %.

Dentro de los SH, el grupo más utilizado fue el de las BZD, con una prevalencia de uso del 60,2 % del total de usuarios y una mediana (rango) de dosis diaria de 2,0 (0,25-8,0) DDD.

Recibían dos o más SH el 36,9 % de los usuarios: 14,6 % BZD con levomepromazina, 8,5 % BZD con

prometazina, y un porcentaje menor con combinaciones de zolpidem, difenhidramina u otras BZD.

El 27,1 % de los usuarios recibían ácido valproico o sus derivados y el 10,1 % carbamazepina, generalmente combinados con otros psicofármacos. La dosis diaria media de AP (medida en eqCPZ) varió poco con el uso concomitante de ácido valproico (992 mg y 930 mg, con y sin el fármaco), pero algo más con carbamazepina (1123 mg y 929 mg, respectivamente), una diferencia de 20,9 % en la dosis diaria.

En la Tabla 4 se detallan los porcentajes de usuarios con las diferentes clases de psicofármacos según las diferentes categorías diagnósticas, donde se observa la similitud de los patrones prescriptivos, especialmente entre esquizofrenia y otras psicosis, retraso mental y trastorno mental orgánico.

Discusión

Los principales hallazgos de este estudio fueron un alto porcentaje de polifarmacia antipsicótica y de combinaciones con sedantes e hipnóticos y anticonvulsivantes, elevadas dosis de antipsicóticos tanto en usuarios internados como ambulatorios, y un frecuente uso de biperideno en internaciones de corta estancia y en ambulatorios en seguimiento comunitario. También es de resaltar la similitud de los patrones prescriptivos a través de los diferentes diagnósticos.

Tabla 3. Uso de biperideno según tipo de antipsicóticos indicados y dispositivo de atención

	Prevalencia de uso de biperideno				
	Corta estancia	Media estancia	Larga estancia	Ambulatorio	Total
Usuarios de antipsicóticos, total	30.6 %	3.0 %	9.7 %	26.4 %	22.4 %
de 1era. generación	44.7 %	10.0 %	10.9 %	51.3 %	37.2 %
de 2da. generación	26.9 %	0 %	6.4 %	20.7 %	18.0 %

Tabla 4. Clases farmacológicas utilizadas según diagnóstico

Diagnóstico (n)	AP	PAP	AC	SH	AD
	% (n)				
Esquizofrenia y otras psicosis no orgánicas (302)	98 % (295)	44 % (133)	39 % (118)	72 % (218)	10 % (29)
Trastorno mental orgánico (24)	96 % (23)	33 % (8)	46 % (11)	75 % (18)	17 % (4)
Trastorno por consumo de sustancias (54)	93 % (50)	46 % (25)	54 % (29)	85 % (46)	11 % (6)
Trastorno de personalidad (11)	91 % (10)	36 % (4)	55 % (6)	73 % (8)	45 % (5)
Retraso mental (71)	87 % (62)	35 % (25)	59 % (42)	77 % (55)	15 % (11)
Trastornos afectivos (12)	83 % (10)	25 % (3)	67 % (8)	83 % (10)	58 % (7)
Epilepsia (13)	54 % (7)	8 % (1)	77 % (10)	69 % (9)	0 % (0)
Trastornos neuróticos y otros (1)	100 % (1)	100 % (1)	0 % (0)	100 % (1)	100 % (1)

AP: antipsicóticos; PAP: polifarmacia antipsicótica; AC: anticonvulsivantes; SH: sedantes e hipnóticos; AD: antidepresivos.

Para interpretar estos resultados, se debe tener en cuenta que este corte transversal representa la superposición de dos momentos históricos del hospital, como consecuencia del cambio en la legislación argentina en salud mental del año 2010, que prohíbe la creación de instituciones monovalentes para internación psiquiátrica (Derecho a la Protección de la Salud Mental, 2010), y el cierre en el año 2020 de los ingresos o reingresos a los servicios de larga estancia en los hospitales públicos neuropsiquiátricos de la provincia de Buenos Aires (Buenos Aires (Provincia). Ministerio de Salud, 2022). Así, coexisten en el hospital la atención aguda con usuarios más jóvenes, internaciones más breves y mayor frecuencia de consumo de sustancias, con el remanente de usuarios del antiguo modelo asilar, de edad promedio mayor a 60 años, de internación prolongada, con casi 25 años de media, y mayor frecuencia de diagnóstico de retraso mental. Este último grupo refleja las dificultades para efectivizar las derivaciones a dispositivos intermedios de cuidados comunitarios que indica la legislación vigente.

Cerca de la mitad de esta población, donde predominan los varones de mediana edad con diagnóstico de esquizofrenia y otras psicosis, recibían dos o más antipsicóticos e incluso un 16 % de estos con tres o más AP. En contraste con estos hallazgos, existe coincidencia en la guías de práctica clínica en señalar que no hay evidencias suficientes para recomendar la polifarmacia -siempre referida al uso de 2 o más AP-, la que quedaría reservada para casos seleccionados (Barnes et al., 2020; Corrales et al., 2021; Hasan et al., 2017; Japanese Society of Neuropsychopharmacology, 2021). No se han hallado referencias a la recomendación del uso de 3 o más fármacos AP, que es considerado irracional por algunos autores (Toledo Nuñez et al., 2021).

Una explicación posible a la elevada frecuencia de PAP es que cuando se logra la mejoría clínica durante el pasaje de un AP inefectivo a una segunda monoterapia, se tiende a continuar con la combinación de fármacos en lugar de completar el retiro del primero. (Guinart & Correll, 2020). Es posible que con precaución algunos usuarios con polifarmacia AP puedan ser pasados a monoterapia AP (Essock et al., 2011), con mayores cuidados por elevado riesgo de recaídas en usuarios crónicos de AP o en esquizofrenia en tratamiento de largo plazo o múltiples episodios (Constantine et al., 2015).

Tasas similares de PAP se describen en diversos estudios, como una encuesta de 15 países asiáticos, donde encontraron un rango entre 22 % y 59 % (Yang

et al., 2018) y en nuestra región, datos provenientes de Uruguay, muestran que en 2015, el 35,6 % recibían PAP (Mato et al., 2017), valor que alcanzaba el 69,7 % en los que recibían antipsicóticos de depósito (Caffarelli et al., 2022).

En el seguimiento de personas con esquizofrenia se han identificado algunos tipos de PAP que podrían resultar más eficaces en términos de recaídas y reinternaciones que la monoterapia, como aripiprazol con clozapina y olanzapina, risperidona con clozapina y olanzapina, entre otras (Bighelli et al., 2022; Tiihonen et al., 2019). Si bien encontramos algunos usuarios con este tipo de combinaciones, teóricamente más racionales desde la farmacodinamia al no ser sólo antagonistas del receptor de dopamina D2 (Stahl, 2021), predominaba la asociación de APG con ASG e incluso la combinación irracional de dos APG. Estas evidencias deberían ser tomadas en cuenta en la actualización de las guías de tratamiento, habilitando el uso de ciertas combinaciones de AP para el tratamiento de la esquizofrenia (Tiihonen et al., 2019).

Además de las combinaciones de antipsicóticos, tres cuartas partes de los usuarios recibían algún sedante o hipnótico, en general BZD, e incluso un tercio de ellos tenían indicado dos o más SH. La alta prevalencia de uso de estos fármacos debería alertar sobre los posibles riesgos asociados, como el incremento de la mortalidad asociado a las BDZ en esquizofrenia (Tiihonen et al., 2012) y en adultos mayores (Papola et al., 2019; Yang, 2018).

La carbamazepina y el ácido valproico se han encontrado utilizadas casi exclusivamente en combinación con otros psicofármacos, principalmente AP y SH. Más allá del diagnóstico psiquiátrico, en este estudio no se registró el motivo de la indicación de estos fármacos, por lo que no es posible juzgar la pertinencia de su uso. Sin embargo, debe señalarse la importancia de una revisión periódica de su continuidad, dados los riesgos de efectos adversos, las interacciones farmacocinéticas potenciales (Stahl, 2021), la falta de evidencia para recomendar carbamazepina en esquizofrenia (Leucht et al., 2014) y la evidencia limitada y contradictoria para el ácido valproico en la impulsividad y agresividad (Huband et al., 2010; Puranen et al., 2023).

La variabilidad de la práctica, reflejada en esta investigación en el uso de 45 combinaciones diferentes de antipsicóticos, señala un posible problema de calidad de atención (Wennberg, 2002). La falta de protocolos o guías de tratamiento institucionales favorecen la dispersión de los hábitos prescriptivos de los diferentes

servicios y profesionales, mientras que la existencia y adherencia a estas recomendaciones podría mejorar los resultados clínicos (Kodaka et al., 2023). Estas herramientas permitirían abordar algunos problemas como la frecuente utilización de APG, a pesar de la disponibilidad de los ASG, en teoría mejor tolerados y con menos efectos adversos extrapiramidales (Stahl, 2021).

En esta misma línea, sería necesario revisar las elevadas dosis totales de AP empleadas, que en casi dos de cada tres usuarios censados eran mayores al límite superior recomendado, y en un cuarto de los casos superaba el doble de ese valor (Gardner et al., 2010; McAdam et al., 2023). Esta práctica prescriptiva aumenta los efectos adversos pero sin incrementar los beneficios, ya que las dosis crecientes de antipsicóticos encuentran su techo de eficacia clínica, explicable, entre otros mecanismos, por la alta ocupación de los receptores dopaminérgicos D2 (Howes & Kapur, 2009; O'Neill et al., 2024). La reducción de dosis o suspensión de AP ha sido estudiada en ensayos clínicos randomizados, mostrándose como una práctica con potenciales ventajas en términos de recuperación a largo plazo pero no exenta de riesgos de recaídas (Moncrieff et al., 2023; Wunderink et al., 2013).

El 20 % de exceso de dosis de AP encontrado en los usuarios de carbamazepina se explicaría por la inducción del metabolismo hepático que produce el fármaco vía citocromos P450 CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2 (Spina & Perucca, 2002; Zacara & Franco, 2023).

La determinación de niveles plasmáticos de AP es hoy en día una herramienta esencial en el monitoreo del tratamiento. Existen numerosas razones basadas en la evidencia para la realización de estas pruebas en los trastornos mentales serios como la esquizofrenia y las psicosis relacionadas, como es la sospecha de mala adherencia al tratamiento, la falta de respuesta clínica con dosis terapéuticas, las recaídas o empeoramiento de síntomas durante el tratamiento de mantenimiento, las reacciones adversas medicamentosas, cuando se combinan los AP con drogas que modifican su metabolismo y cuando se sospechan de variantes genéticas en el metabolismo, entre otras (Meyer & Stahl, 2021). En la actualidad no se cuenta en el Hospital Alejandro Korn con la posibilidad de este monitoreo plasmático de AP, lo cual podría sin dudas significar mayor precisión y racionalidad al momento de pensar los tratamientos prescriptos.

El biperideno se utilizaba con una elevada frecuencia en los internados en salas de corta estancia y en los usuarios ambulatorios, en contraste con una menor

prevalencia de uso en salas de media y larga estancia. En estas últimas se realizaron intervenciones de deprescripción para benzodiazepinas en el año 2021 (Gargoloff et al., 2023), que pudieron haber promovido cambios en otros grupos terapéuticos como los anticolinérgicos. Algunas investigaciones sugieren que la suspensión del uso a largo plazo de los anticolinérgicos puede llevar a una reducción en sus efectos adversos característicos, con mejoras en la memoria y en la calidad de vida (Martinez et al., 2020). En un estudio, estos efectos indeseables disminuyeron en más del 50 % después de la eliminación o reducción del anticolinérgico (Lupu et al., 2021). Existe la necesidad de implementar intervenciones de deprescripción de anticolinérgicos, que se han mostrado factibles incluso en dispositivos de salud mental comunitarios (Gannon et al., 2021).

Dentro de las limitaciones de este trabajo, podemos señalar que el diagnóstico se tomó como estaba registrado en la historia clínica, sin haber realizado una validación con los criterios diagnósticos de la CIE 10 OMS. Por otra parte, se identificaron las indicaciones de los fármacos pero no se constató su consumo efectivo. Finalmente, se ha optado por registrar el uso del antipsicótico levomepromazina en dosis bajas dentro de la categoría sedantes e hipnóticos, habida cuenta de su efecto sedativo y no antipsicótico a estas dosis.

Es interesante señalar la similitud encontrada entre los patrones de tratamiento psicofarmacológico, independientemente del diagnóstico. Una explicación posible podría ser que el uso de los psicofármacos tiene como objetivo más frecuente los síntomas que comparten diferentes enfermedades o trastornos mentales (Ghaemi, 2019). También podría deberse al hecho de que una misma clase farmacológica tenga eficacia para diferentes síntomas, como los AP, que son útiles para el tratamiento de las alucinaciones y delirios, la impulsividad y los trastornos conductuales severos. La falta de conexión entre la denominación tradicional de las clases farmacológicas y la variedad de trastornos en que son de utilidad, ha llevado a la propuesta de reemplazar la nomenclatura basada en su indicación principal por una guiada por las propiedades farmacológicas (Zohar et al., 2015).

Este trabajo aporta un panorama de la utilización de psicotrópicos en un hospital monovalente de referencia, tanto en usuarios internados como aquellos seguidos en la comunidad luego de su externación. Los hallazgos pueden servir como punto de comparación con otras experiencias locales o internacionales,

la discusión de prácticas institucionales y el desarrollo de pautas de tratamiento que contemplen también la implementación de programas de deprescripción.

Agradecimientos: esta investigación fue financiada por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires a través del Programa de Becas “Julietta Lanteri” otorgados desde la Dirección de Investigación y Cooperación Técnica de la Dirección Provincial de Escuela de Gobierno en Salud “Floreal Ferrara”. Agradecemos la predisposición y colaboración para facilitar la investigación del Director Ejecutivo, Walter Paz; la Directora Asociada de Salud Mental, Belén Maruelli; y jefes como jefas de servicio del Hospital, Marcela Romulo, Teresa Longo, Nancy Ordozgoiti, Leandro Bayon, Camila Azzerboni y Karina Sarasola.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Aynew, W., Asmamaw, G., & Bitew, T. (2021). Antipsychotic polypharmacy among patients with schizophrenia in Africa: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 24(12), 956-964. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab046>
- Ballon, J., & Stroup, T. S. (2013). Polypharmacy for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(2), 208-213. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835d9efb>
- Barnes, T. R., Drake, R., Paton, C., Cooper, S. J., Deakin, B., Ferrier, I. N., Gregory, C. J., Haddad, P. M., Howes, O. D., Jones, I., Joyce, E. M., Lewis, S., Lingford-Hughes, A., MacCabe, J. H., Owens, D. C., Patel, M. X., Sinclair, J. M., Stone, J. M., Talbot, P. S., ... Yung, A. R. (2020). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 34(1), 3-78. <https://doi.org/10.1177/0269881119889296>
- Bighelli, I., Rodolico, A., Siafis, S., Samara, M. T., Hansen, W. P., Salomone, S., Aguglia, E., Cutrufelli, P., Bauer, I., Baeckers, L., & Leucht, S. (2022). Antipsychotic polypharmacy reduction versus polypharmacy continuation for people with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD014383. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014383.pub2>
- Bitter, I., Chou, J. C., Ungvari, G. S., Tang, W. K., Xiang, Z., Iwanami, A., & Gaszner, P. (2003). Prescribing for inpatients with schizophrenia: An international multi-center comparative study. *Pharmacopsychiatry*, 36(4), 143-149. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41199>
- Braslow, J. T., & Marder, S. R. (2019). History of psychopharmacology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 15, 25-50. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095514>
- Bret, P., Bonnet, F., Bret, M. C., & Jaffré, A. (2002). Use of atypical antipsychotics in Charles Perrens psychiatric hospital (Bordeaux) analysis of prescribing practices for amisulpride, clozapine, olanzapine and risperidone. *L'Encéphale*, 28(4), 329-342.
- Broekema, W. J., de Groot, I. W., & van Harten, P. N. (2007). Simultaneous prescribing of atypical antipsychotics, conventional antipsychotics and anticholinergics—a European study. *Pharmacy World & Science*, 29(3), 126-130. <https://doi.org/10.1007/s11096-006-9063-1>
- Buenos Aires (Provincia). Ministerio de Salud. (2021). Monitoreo de los procesos de atención y adecuación de los hospitales neuropsiquiátricos públicos de la Provincia de Buenos Aires. Informe año 2021. La Plata: Subsecretaría de Salud Mental, Consumos Problemáticos y Violencias en el Ámbito de la Salud Pública. https://www.ms.gba.gov.ar/sitios/saludmental/files/2022/01/Libre_Manicomio_Informe_Anual_2021.pdf
- Caffarelli, C., Olmos, I., Dávila, G., Álvarez, G., Morales, N., Toledo, M., & Wschebor, M. (2022). Prescripción de antipsicóticos de depósito en la Policlínica del Hospital Vilardebó. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 86(2), 76-85. <https://doi.org/10.46706/PSI/86.2.3>
- Centorrino, F., Cincotta, S. L., Talamo, A., Fogarty, K. V., Guzzetta, F., Saadeh, M. G., Salvatore, P., & Baldessarini, R. J. (2008). Hospital use of antipsychotic drugs: polytherapy. *Comprehensive Psychiatry*, 49(1), 65-69. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2007.08.002>
- Centorrino, F., Goren, J. L., Hennen, J., Salvatore, P., Kelleher, J. P., & Baldessarini, R. J. (2004). Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *The American Journal of Psychiatry*, 161(4), 700-706. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.700>
- Cermignani, E. C., Escudero, M. G., Rodríguez, J., & Buschiazzi, H. O. (1998). Estudio descriptivo del uso de fármacos en un hospital neuropsiquiátrico. *Medicamentos y salud*, 2(3), 111-120.
- Constantine, R. J., Andel, R., McPherson, M., & Tandon, R. (2015). The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: a randomized controlled trial. *Schizophrenia Research*, 166(1-3), 194-200. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.038>
- Corrales, A., Vilapriño Duprat, M., Benavente Pinto, C., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., Goldchluk, A., Höning, G., Jufe, G., Lamaison, F., Leiderman, E. A., Morra, C., Rebok, F., & Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento [Argentine consensus on the diagnosis and therapeutics of treatment resistant schizophrenia]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXXII(154), 49-85. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>
- de Menil, V., & Cohen, A. (2009). Rational use and rationale for use: psychiatric medication at an Argentine institution for intellectual disability. *Transcultural Psychiatry*, 46(4), 651-671. <https://doi.org/10.1177/1363461509351377>
- Derecho a la Protección de la Salud Mental. Ley 26.657/2010. Boletín Oficial N° 32.041 del 3 de diciembre de 2010. <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/175000-179999/175977/norma.htm>
- Essock, S. M., Schooler, N. R., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Rojas, I., Jackson, C., & Covell, N. H.; Schizophrenia Trials Network. (2011). Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *American Journal of Psychiatry*, 168(7), 702-708. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10060908>
- Faries, D., Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Correll, C., & Kane, J. (2005). Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry*, 5, 26. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-5-26>
- Fujita, J., Nishida, A., Sakata, M., Noda, T., & Ito, H. (2013). Excessive dosing and polypharmacy of antipsychotics caused by pro re nata in agitated patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67(5), 345-351. <https://doi.org/10.1111/pcn.12056>
- Gallego, J. A., Bonetti, J., Zhang, J., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2012). Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophrenia Research*, 138(1), 18-28.
- Galling, B., Roldán, A., Hagi, K., Rietschel, L., Walyszada, F., Zheng, W., Cao, X. L., Xiang, Y. T., Zink, M., Kane, J. M., Nielsen, J., Leucht, S., & Correll, C. U. (2017). Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*, 16(1), 77-89. <https://doi.org/10.1002/wps.20432>
- Gannon, J. M., Lupu, A., Brar, J., Brandt, M., Zawacki, S., John, S., Carl, K., & Chengappa, K. N. R. (2021). Deprescribing anticholinergic medication in the community mental health setting: A quality improvement initiative. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 10, 1841-1846. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.12.010>

- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *American Journal of Psychiatry*, 167(6), 686-693. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>
- Gargoloff, P. D., Córscico, A., Reckziegel, U., & Sánchez Viamonte, J. (2022). Polifarmacia antipsicótica y patrones prescriptivos de psicofármacos en internación psiquiátrica de larga estancia: comparación 1995-2009. *Revista de Neuropsiquiatría*, 85(1), 3-11. <https://doi.org/10.20453/rnp.v85i1.4150>
- Gargoloff, P. D., Moreno Frade, I., Melia, H., Albanesi, J., Gulayin, M., & Pérez de Vargas, S. (2023). Deprescripción de benzodiacepinas en pacientes con internación psiquiátrica de media y larga estancia en nuestro hospital. En: Hospital Alejandro Korn. Jornadas Interdisciplinarias 2022: Lo que nos dejó la pandemia: oportunidades, desafíos y prácticas innovadoras. 1a ed. La Plata: Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Página 55. ISBN 978-987-47761-7-4.
- Gaviria, A. M., Franco, J. G., Aguado, V., Rico, G., Labad, J., de Pablo, J., & Vilella, E. (2015). A non-interventional naturalistic study of the prescription patterns of antipsychotics in patients with schizophrenia from the Spanish province of Tarragona. *PLoS One*, 10(10), e0139403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139403>
- Ghaemi, S. N. (2019). *Clinical Psychopharmacology, Principles and Practices*. New York: Oxford University Press.
- Guinart, D., & Correll, C. U. (2020). Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: Why not? *Journal of Clinical Psychiatry*, 81(3), 19ac13118. <https://doi.org/10.4088/JCP.19ac13118>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., & Möller, H. J.; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. (2017). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 21(2), 82-90. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1291839>
- Hjorth, S. (2021). The more, the merrier...? Antipsychotic polypharmacy treatment strategies in schizophrenia from a pharmacology perspective. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 760181. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.760181>
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549-562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Huband, N., Ferriter, M., Nathan, R., & Jones, H. (2010). Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(2), CD003499. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003499.pub3>
- Jaffe, A. B., & Levine, J. (2003). Antipsychotic medication coprescribing in a large state hospital system. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 12(1), 41-48. <https://doi.org/10.1002/pds.783>
- Japanese Society of Neuropsychopharmacology (2021). Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology Reports*, 41(3), 266-324. <https://doi.org/10.1002/npr2.12193>
- Joshi, Y. B., Thomas, M. L., Braff, D. L., Green, M. F., Gur, R. C., Gur, R. E., Nuechterlein, K. H., Stone, W. S., Greenwood, T. A., Lazzaroni, L. C., MacDonald, L. R., Molina, J. L., Nungaray, J. A., Radant, A. D., Silverman, J. M., Sprock, J., Sugar, C. A., Tsuang, D. W., Tsuang, M. T.,...Light, G. A. (2021). Anticholinergic medication burden-associated cognitive impairment in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 178(9), 838-847. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081212>
- Joukamaa, M., Heliövaara, M., Knekt, P., Aromaa, A., Raitasalo, R., & Lehtinen, V. (2006). Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *The British Journal of Psychiatry*, 188, 122-127. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.2.122>
- Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabai, R., Servis, M., Walaszek, A., Buckley, P., Lenzenweger, M. F., Young, A. S., Degenhardt, A., & Hong, S. H. (2020). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 18(4), 493-497. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.18402>
- Kodaka, F., Ohi, K., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Yamamori, H., Hasegawa, N., Ito, S., Fukumoto, K., Matsumoto, J., Miura, K., Yasui-Furukori, N., & Hashimoto, R. (2023). Relationships between adherence to guideline recommendations for pharmacological therapy among clinicians and psychotic symptoms in patients with schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 26(8), 557-565. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyad037>
- Lähteenvuo, M., & Tiihonen, J. (2021). Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: Evidence and recommendations. *Drugs*, 81(11), 1273-1284. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
- Leendertse, A. J., Egberts, A. C., Stoker, L. J., & van den Bemt, P. M.; HARM Study Group. (2008). Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Archives of Internal Medicine*, 168(17), 1890-1896. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.3>
- Leucht, S., Crippa, A., Sifakis, S., Patel, M. X., Orsini, N., & Davis, J. M. (2020). Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 177(4), 342-353. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
- Leucht, S., Helfer, B., Dold, M., Kissling, W., & McGrath, J. (2014). Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(5), CD001258. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001258.pub3>
- Lücke, C., Gschossman, J. M., Grömer, T. W., Moeller, S., Schneider, C. E., Zikidi, A., Philipsen, A., & Müller, H. H. O. (2018). Off-label prescription of psychiatric drugs by non-psychiatrist physicians in three general hospitals in Germany. *Annals of General Psychiatry*, 17(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s12991-018-0176-4>
- Lupu, A. M., Clinebell, K., Gannon, J. M., Ellison, J. C., & Chengappa, K. N. R. (2017). Reducing Anticholinergic Medication Burden in Patients With Psychotic or Bipolar Disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 78(9), e1270-e1275. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11269>
- Lupu, A. M., MacCamy, K. L., Gannon, J. M., Brar, J. S., & Chengappa, K. N. R. (2021). Less is more: Deprescribing anticholinergic medications in persons with severe mental illness. *Annals of Clinical Psychiatry*, 33(2), 80-92. <https://doi.org/10.12788/acp.0019>
- Malagaris, I., Mehta, H. B., Li, S., & Goodwin, J. S. (2020). Decrease of Anticholinergic Drug Use in Nursing Home Residents in the United States, 2009 to 2017. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(12), 2797-2804. <https://doi.org/10.1111/jgs.16776>
- Martinez, A. I., Abner, E. L., Jicha, G. A., Rigsby, D. N., Eckmann, L. C., Huffmyer, M. J., & Moga, D. C. (2020). One-Year Evaluation of a Targeted Medication Therapy Management Intervention for Older Adults. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 26(4), 520-528. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.4.520>
- Mato, M., Olmos, I., & Toledo, M. (2017). Evolución del consumo de antipsicóticos en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 81(2), 106-112.
- McAdam, M. K., Baldessarini, R. J., Murphy, A. L., & Gardner, D. M. (2023). Second International Consensus Study of Antipsychotic Dosing (ICSAD-2). *Journal of Psychopharmacology*, 37(10), 982-991. <https://doi.org/10.1177/02698811231205688>
- Meyer, J. M., & Stahl, S. M. (2021). *The Clinical Use of Antipsychotic Plasma Levels: Stahl's Handbooks*. Cambridge University Press.
- Moncrieff, J., Crellin, N., Stansfeld, J., Cooper, R., Marston, L., Freemantle, N., Lewis, G., Hunter, R., Johnson, S., Barnes, T., Morant, N., Pinfold, V., Smith, R., Kent, L., Darton, K., Long, M., Horowitz, M., Horne, R., Vickerstaff, V., Jha, M., ... Priebe, S. (2023). Antipsychotic dose reduction and discontinuation versus maintenance treatment in people with schizophrenia and other recurrent psychotic disorders in England (the RADAR trial): an open, parallel-group, randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*, 10(11), 848-859. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00258-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00258-4)
- Norman, S. M., Sullivan, K. M., Liu, F., DiPaula, B. A., Jose, P. A., Kitchen, C. A., Feldman, S. M., & Kelly, D. L. (2017). Blood Pressure and Heart Rate Changes During Clozapine Treatment. *Psychiatric Quarterly*, 88(3), 545-552. <https://doi.org/10.1007/s11126-016-9468-5>

- O'Neill, J. R., Jameson, A., McLean, S. L., Dixon, M., Cardno, A. G., & Lawrence, C. (2024). A proposal for reducing maximum target doses of drugs for psychosis: Reviewing dose-response literature. *Journal of Psychopharmacology*, 38(4), 344-352. <https://doi.org/10.1177/02698811241239543>
- Ortiz-Orendain, J., Castiello-de Obeso, S., Colunga-Lozano, L. E., Hu, Y., Maayan, N., & Adams, C. E. (2017). Antipsychotic combinations for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6(6), CD009005. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009005.pub2>
- Papola, D., Ostuzzi, G., Gastaldon, C., Morgano, G. P., Dragioti, E., Carvalho, A. F., Fusar-Poli, P., Correll, C. U., Solmi, M., & Barbui, C. (2019). Antipsychotic use and risk of life-threatening medical events: umbrella review of observational studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 140(3), 227-243. <https://doi.org/10.1111/acps.13066>
- Paton, C., Lelliott, P., Harrington, M., Okocha, C., Sensky, T., & Duffett, R. (2003). Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients. *Journal of Psychopharmacology*, 17(2), 223-229. <https://doi.org/10.1177/0269881103017002012>
- Puranen, A., Koponen, M., Lähteenvuo, M., Tanskanen, A., Tiihonen, J., & Taipale, H. (2023). Real-world effectiveness of mood stabilizer use in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 147(3), 257-266. <https://doi.org/10.1111/acps.13498>
- Quaglia Planas, N. B., Paciaroni, J., Elías, M. M., & Leiva, M. (2009). Consumo de benzodiazepinas en una comuna de la región metropolitana de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina. *Atención Primaria*, 41(9), 520-521. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2008.12.008>
- Rittmannsberger, H., Meise, U., Schauflinger, K., Horvath, E., Donat, H., & Hinterhuber, H. (1999). Polypharmacy in psychiatric treatment. Patterns of psychotropic drug use in Austrian psychiatric clinics. *European Psychiatry*, 14(1), 33-40. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(99\)80713-5](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(99)80713-5)
- Speranza, N., Domínguez, V., Pagano, E., Artagaveytia, P., Olmos, I., Toledo, M., & Tamosiunas, G. (2015). Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública. *Revista Médica del Uruguay*, 31(2), 112-119.
- Spina, E., & Perucca, E. (2002). Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia*, 43(Suppl 2), 37-44. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.043s2037.x>
- Stahl, S. M. (2021). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (5th ed.). Cambridge University Press.
- Stasević, M., Stasević Karličić, I., Grgurević, A., & Divac, N. (2020). Patterns of drug prescribing in inpatients with first episode of schizophrenia spectrum disorder: The role of guidelines. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 58(7), 387-394. <https://doi.org/10.5414/CP203704>
- Szmulewicz, A. G., Bateman, B. T., Levin, R., & Huybrechts, K. F. (2022). Risk of Overdose Associated With Co-prescription of Antipsychotics and Opioids: A Population-Based Cohort Study. *Schizophrenia Bulletin*, 48(2), 405-413. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab116>
- Tiihonen, J., Suokas, J. T., Suvisaari, J. M., Haukka, J., & Korhonen, P. (2012). Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 69(5), 476-483. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1532>
- Tiihonen, J., Taipale, H., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C. U., & Tanskanen, A. (2019). Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 76(5), 499-507. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0077>
- Toledo Nuñez, M. F., Olmos Malet, I. R., Mato Bonilla, M., & Ricciardi Mazza, C. (2021). Polifarmacia antipsicótica: ¿cuán racional o irracional puede ser? *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 85(1), 77-80. http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2021/10/06_CE_01.pdf
- Urtasun, M. A., Noble, M., Cañas, M., Bustin, J., Regueiro, A. J., Triskier, F., & Gaido Stulle, E. J. (2022). Uso de benzodiazepinas y fármacos relacionados en el Seguro Social para adultos mayores de Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*, 82(3), 389-397.
- Wang, Y., Xia, J., Helfer, B., Li, C., & Leucht, S. (2016). Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD004028. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004028.pub4>
- Wennberg, J. E. (2002). Unwarranted variations in healthcare delivery: implications for academic medical centres. *BMJ*, 325(7370), 961-964. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7370.961>
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2023). ATC classification index with DDDs, 2023. World Health Organization. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- Wunderink, L., Nieboer, R. M., Wiersma, D., Sytema, S., & Nienhuis, F. J. (2013). Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction /discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 913-920. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.19>
- Yang, S. Y., Chen, L. Y., Najoan, E., Kallivayalil, R. A., Viboonma, K., Jamaluddin, R., Javed, A., Hoa, D. T. Q., Iida, H., Sim, K., Swe, T., He, Y. L., Park, Y., Ahmed, H. U., De Alwis, A., Chiu, H. F., Sartorius, N., Tan, C. H., Chong, M. Y.,... Lin, S. K. (2018). Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(8), 572-579. <https://doi.org/10.1111/pcn.12676>
- Zaccara, G., & Franco, V. (2023). Pharmacokinetic Interactions Between Antiseizure and Psychiatric Medications. *Current Neuropharmacology*, 21(8), 1666-1690. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220524121645>
- Zieher, L. M. (2003). ¿Para qué sirve conocer los mecanismos de acción de los psicofármacos? *Vertex Rev Arg Psiqui*, 14(51), 23-24.
- Zohar, J., Stahl, S., Moller, H. J., Blier, P., Kupfer, D., Yamawaki, S., Uchida, H., Spedding, M., Goodwin, G. M., & Nutt, D. (2015). A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *European Neuropsychopharmacology*, 25(12), 2318-2325. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.019>
- Zorzaneli, R. T., Giordani, F., Guaraldo, L., Matos, G. C., Brito Junior, A. G., Oliveira, M. G., Souza, R. M., Mota, R. Q. M., & Rozenfeld, S. (2019). Consumption of the benzodiazepine clonazepam (Rivotril®) in Rio de Janeiro State, Brazil, 2009-2013: an ecological study. *Ciencia & Saude Coletiva*, 24(8), 3129-3140. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018248.23232017>