

ARTÍCULO ORIGINAL

Patrones de prescripción de antipsicóticos en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia

Jorge E. Machado-Alba, Cristhian David Morales-Plaza

Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A., Pereira, Colombia

Introducción. La esquizofrenia altera la percepción del individuo, el pensamiento, el afecto y el comportamiento. El tratamiento farmacológico puede mejorar estas manifestaciones.

Objetivo. Determinar los patrones de prescripción de medicamentos antipsicóticos en un grupo de pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio descriptivo sobre base de datos de 6,2 millones de personas. Se seleccionaron los pacientes medicados con antipsicóticos, de ambos sexos, todas las edades, con tratamiento continuo de marzo a junio de 2012, y residentes de 57 ciudades colombianas. Se diseñó una base de datos sobre consumo de medicamentos, obtenidos por la empresa que dispensa dichos fármacos.

Resultados. Se estudiaron 3.075 pacientes con edad promedio de $55,8 \pm 21,5$ años; 50,3 % eran mujeres; 81,9 % recibían monoterapia y, 18,1 %, dos o más antipsicóticos. El orden de prescripción fue: atípicos, 77,1 %, y clásicos, 31,9 %. Los medicamentos más utilizados fueron: quetiapina (30,3 %), clozapina (23,7 %), levomepromazina (18,4 %) y risperidona (14,9 %). Las combinaciones más frecuentes fueron: haloperidol más levomepromazina ($n=67$; 12,1 % de las asociaciones), clozapina más pipotiazina ($n=54$; 9,7 %) clozapina más risperidona ($n=45$; 8,1 %), quetiapina más levomepromazina ($n=40$; 7,2 %). Los medicamentos prescritos concomitantemente más frecuentes fueron: antidepresivos ($n=998$; 32,5 %); ansiolíticos ($n=799$; 26,0 %); hipolipemiantes ($n=672$; 21,9 %); antiparkinsonianos (341; 11,1 %) y antidiabéticos ($n=327$; 10,6 %).

Conclusiones. Predominan los hábitos de prescripción de medicamentos de alto valor terapéutico, principalmente en la monoterapia antipsicótica. En la mayoría, se emplean en dosis superiores a las recomendadas. Se plantea la necesidad de diseñar estrategias educativas para corregir algunos hábitos de prescripción e investigaciones que evalúen la efectividad del tratamiento.

Palabras clave: esquizofrenia, prescripciones de medicamentos, antipsicóticos, clozapina, haloperidol, farmacoepidemiología, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i3.1529>

Antipsychotic prescription patterns in patients affiliated to the Social Security Health System in Colombia

Introduction: Schizophrenia alters individual perception, thought, affection and behavior. Drug therapy can improve these manifestations.

Objective: To determine prescription patterns of antipsychotic drugs in a group of patients affiliated to the Social Security Health System in Colombia.

Materials and methods: This was a descriptive study with a 6.2 million people database. We selected 3,075 patients medicated with antipsychotics, of both sexes, and all ages, with continuous treatment from March to June, 2012, and residing in 57 Colombian cities. We designed a database on drug consumption, obtained by the company that distributes the drugs to the patients.

Results: A total of 3,075 patients were studied, with an age mean of 55.8 ± 21.5 years; 50.3% of the participants were women. Of all patients, 81.9% were receiving monotherapy and 18.1% two or more antipsychotics. Prescription order was 77.1% atypical and 31.9% conventional. The most frequently used drugs were: quetiapine (on 30.3% of the patients), clozapine (23.7%), levomepromazine (18.4%), and risperidone (14.9%). The most common combinations were: haloperidol + levomepromazine ($n=67$, 12.1%), clozapine + pipotiazine ($n=54$, 9.7%), clozapine + risperidone ($n=45$, 8.1%), and quetiapine + levomepromazine ($n=40$, 7.2%). The most prescribed co-medications were: antidepressants ($n=998$, 32.5%), anxiolytic ($n=799$, 26.0%), statins ($n=672$, 21.9%); antiparkinsonians ($n=341$, 11.1%), and anti-diabetic drugs ($n=327$, 10.6%).

Conclusions: The practice of prescribing drugs with a high therapeutic value predominates mainly in antipsychotic monotherapy. Most agents were used in higher doses than recommended. This raises the

need to design educational strategies to address these prescribing habits and research for evaluating the effectiveness of the treatment.

Key words: Schizophrenia, drug prescriptions, antipsychotic agents, clozapine, haloperidol, pharmacoepidemiology, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i3.1529>

La esquizofrenia es una entidad psiquiátrica que según la Organización Mundial de la Salud tiene una incidencia de 16 a 40 por 100.000 habitantes y una prevalencia de 456 por 100.000 habitantes. Los factores de riesgo para desarrollarla incluyen las migraciones, el sexo masculino y habitar grandes ciudades. Las estimaciones del riesgo en la vida de desarrollar esquizofrenia, varían entre 0,3 y 2,0 %, con un promedio de 0,7 % (1).

La esquizofrenia altera la percepción del individuo, el pensamiento, el afecto y el comportamiento. Cada persona que desarrolla este trastorno tiene su propia y única combinación de síntomas y experiencias, y dicho patrón está influenciado por circunstancias particulares (2,3). Por lo general, la esquizofrenia es precedida por un periodo prodromico y a menudo se caracteriza por un cierto deterioro en el desarrollo personal, problemas de memoria, concentración, aislamiento social, en la comunicación y el afecto, con higiene personal deficiente y experiencias perceptivas inusuales, así como una alteración del disfrute de las actividades de día a día; esta última se produce principalmente durante la fase de síntomas negativos (2-4).

Los antipsicóticos reducen las ideas delirantes, disminuyen la excitación motora y, en menor grado, producen activación en pacientes esquizofrénicos con síntomas negativos. Se dividen en dos clases: los clásicos (levomepromazina, pipotiazina, haloperidol, entre otros), que poseen la capacidad de mejorar principalmente los síntomas positivos, y los atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, paliperidona), que ejercen mejor su acción sobre los síntomas negativos, aumentando la capacidad social del individuo (3,5-7).

Se han identificado algunas enfermedades concomitantes más comunes en pacientes con trastorno esquizofrénico, tales como la depresión (la cual puede tener una prevalencia de 25,0 %) (8), los

trastornos de ansiedad (4,0-51,0 %) (9,10), la diabetes mellitus (7,9 %) (11), la dislipidemia (8,2 %) (12), el VIH/sida (4,0 %) (13), el déficit de atención e hiperactividad (17,0 %) (14), la enfermedad de Parkinson (riesgo de 3,1 veces mayor) (15) e infarto agudo de miocardio (riesgo 1,8 veces mayor en pacientes esquizofrénicos) (16).

Uno de los grandes retos que debe enfrentar el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) es el mejoramiento en la detección y el acceso al tratamiento y el incremento de las tasas de control de los pacientes esquizofrénicos. En 1995 se creó el Instituto Nacional para la Vigilancia de Medicamentos (Invima) y dentro de un marco de un uso adecuado de productos farmacéuticos se adoptó un listado de medicamentos esenciales del Plan Obligatorio de Salud. Este incluyó clozapina, haloperidol, levomepromazina y pipotiazina, y en 2012, se anexaron olanzapina y risperidona (17). Para acceder a otros antipsicóticos, los prescriptores deben hacer solicitudes especiales mediante los mecanismos incluidos en las empresas promotoras de salud (EPS) y las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS), denominados Comités Técnicos Científicos, donde el médico tratante plantea la necesidad de usar un medicamento no incluido en el listado POS. Los pacientes también tienen un mecanismo legal (tutela), para solicitar un medicamento excluido del listado. La implantación de sistemas de información sobre prescripciones realizadas por los médicos, ha sido fundamental para contribuir al uso racional de los medicamentos.

Con este estudio se pretende describir los patrones de prescripción de los medicamentos antipsicóticos en una población de personas afiliadas al régimen contributivo del SGSSS, estableciendo la frecuencia de prescripción de cada uno de los medicamentos empleados con mayor regularidad e identificando las principales variables socio-demográficas asociadas a su prescripción, con el fin de mejorar los conocimientos del manejo farmacológico de la esquizofrenia y otros trastornos asociados, debido a que estas investigaciones aportan al uso racional de medicamentos en el contexto de la salud pública.

Correspondencia:

Jorge E. Machado-Alba, Calle 105 N° 14-140, Pereira, Colombia
Teléfono: (576) 313 7800; fax: (576) 313 7822
machado@utp.edu.co

Recibido: 27/12/12; aceptado: 02/05/13

Materiales y métodos

Se hizo un estudio de corte transversal sobre los hábitos de prescripción de medicamentos antipsicóticos en una población aproximada de 6,2 millones de personas afiliadas al régimen contributivo del SGSSS de diferentes empresas promotoras de salud (EPS), que corresponde, aproximadamente, al 31,0 % de la población afiliada activa de este régimen en el país y al 13,1 % de la población colombiana.

Se analizaron los datos de formulación a partir de prescripciones dispensadas desde el 1° de marzo hasta el 30 de junio de 2012 a todos los pacientes tratados con antipsicóticos, inscritos durante los últimos tres meses en las ciudades colombianas en las que se dispone de bases de datos confiables (anexo), que tienen entre 30.000 y 7,5 millones de habitantes.

Se incluyeron los datos de individuos con dispensación de antipsicóticos, de todas las edades y de ambos sexos, atendidos en consulta médica y cuyo tratamiento antipsicótico se mantuvo durante los tres meses. Este requisito tuvo como objeto garantizar que los pacientes cumplieran el tratamiento de manera más o menos estable, lo que refleja tolerabilidad a la medicación y observancia, de tal forma que se excluyeran a las personas que incumplieran las citas médicas al final del período de observación. Se considera que estos individuos introducen sesgos en un estudio dirigido a describir patrones de empleo de medicamentos utilizados de manera crónica y continua.

A partir de la información sobre el consumo de medicamentos obtenida de manera sistemática por la empresa (Audifarma, S.A.) que los dispensa a la población afiliada, se diseñó una base de datos sobre dos grupos de variables de los pacientes que emplearon antipsicóticos: las sociodemográficas y aquellas sobre los medicamentos. Las socio-demográficas incluyeron sexo, edad y ciudad. El segundo grupo fue sobre los medicamentos antipsicóticos dispensados en Colombia, con sus dosis respectivas; para la cuantificación de la dispensación se utilizó como unidad técnica de medida la dosis diaria definida, recomendada por la OMS como estándar internacional para la realización de estudios farmacoepidemiológicos (18). Entre los medicamentos se consideraron los antipsicóticos clásicos y atípicos que están disponibles en el mercado del país y si fueron prescritos en monoterapia o en terapia combinada.

Para la 'comedicación' dispensada se tuvieron en cuenta todos los medicamentos pertenecientes a los siguientes grupos disponibles en el país: a) antidiabéticos, b) antiparkinsonianos, c) antirretrovirales, d) antidepresivos, e) ansiolíticos e hipnóticos, f) hipolipemiantes, g) anfetaminas y h) nitratos. Su búsqueda se basó en su correlación con las enfermedades concomitantes reportadas con mayor riesgo de esquizofrenia o de estados psicóticos (8-16).

Se aceptó la 'comedicación' como un indicador sustituto de la enfermedad crónica que se ha asociado como factor de riesgo para que un paciente padezca esquizofrenia, considerando las siguientes circunstancias: a) antidiabéticos/diabetes mellitus; b) antiparkinsonianos/enfermedad de Parkinson; c) antirretrovirales/VIH-sida; d) antidepresivos/trastorno depresivo; e) ansiolíticos e hipnóticos/trastornos de ansiedad o del sueño; f) hipolipemiantes/dislipidemia; g) anfetaminas/trastorno por déficit de atención e hiperactividad; h) nitrovasodilatadores/enfermedad cardíaca isquémica. En tales casos, se analizó la conveniencia o inconveniencia del tipo de antipsicótico elegido con base en los efectos farmacológicos que puedan tener estos fármacos en la enfermedad asociada.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira en la categoría de "investigación sin riesgo", según la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (19).

La base de datos fue revisada y validada por el Departamento de Farmacoepidemiología de la empresa encargada de la dispensación farmacéutica. Para el análisis de los datos, se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics™, versión 20.0 (IBM, EE.UU.) para Windows. Se emplearon las pruebas t de Student o ANOVA para la comparación de variables cuantitativas y, la de ji al cuadrado, para las categóricas. Se aplicaron modelos de regresión logística binaria usando como variables dependientes la monoterapia/politerapia antipsicótica y la 'comedicación' (sí/no), y como covariables, las que se asociaron significativamente con las variables dependientes en los análisis bivariados. Se determinó como nivel de significación estadística un valor de p menor de 0,05.

Resultados

De 14.481 pacientes que recibían antipsicóticos cada mes, se hallaron 3.075 pacientes que cumplían el criterio de estar en tratamiento por un periodo no menor de tres meses; la distribución por sexo mostró que 1.546 (50,3 %) eran mujeres y 1.529 (49,7 %) hombres, con una edad media de $55,8 \pm 21,5$ años (rango, 4-102 años) (figura 1). Hubo diferencias significativas en la edad entre varones y mujeres (varones, $50,72 \pm 20,03$; mujeres, $60,61 \pm 21,8$; $p < 0,001$).

En el cuadro 1 se resumen los patrones de prescripción de los medicamentos antipsicóticos con los que se maneja con mayor frecuencia la esquizofrenia entre los pacientes afiliados al SGSSS en Colombia. Al considerarlos por grupos farmacológicos, de los 3.075 pacientes con prescripciones de medicamentos antipsicóticos los más utilizados fueron atípicos (77,1 %) y luego

los clásicos (31,9 %). Las presentaciones más frecuentemente empleadas fueron: clozapina en tabletas de 100 mg (14,5 %), quetiapina en tabletas de 25 mg (10,7 %), clozapina en tabletas de 25 mg (9,7 %), levomepromazina en solución oral de 40 mg (9,2 %), quetiapina en tableta de 100 mg (7,5 %) y haloperidol en solución oral de 2 mg (7,4 %), de los cuales, clozapina, levomepromazina y haloperidol estaban siendo usados a dosis usuales, mientras que los demás se prescribieron a dosis superiores. Cabe destacar que no se prescribió flufenazina y ziprasidona, y que las otras prescripciones de antipsicóticos incluyeron pipotiazina, trifluorperazina, sulpiride y amisulprida.

Monoterapia frente a asociaciones

Del total de pacientes del estudio, a 2.519 (81,9 %) se les prescribió un solo antipsicótico, en tanto que a 556 (18,1 %) se les indicó una asociación de dos

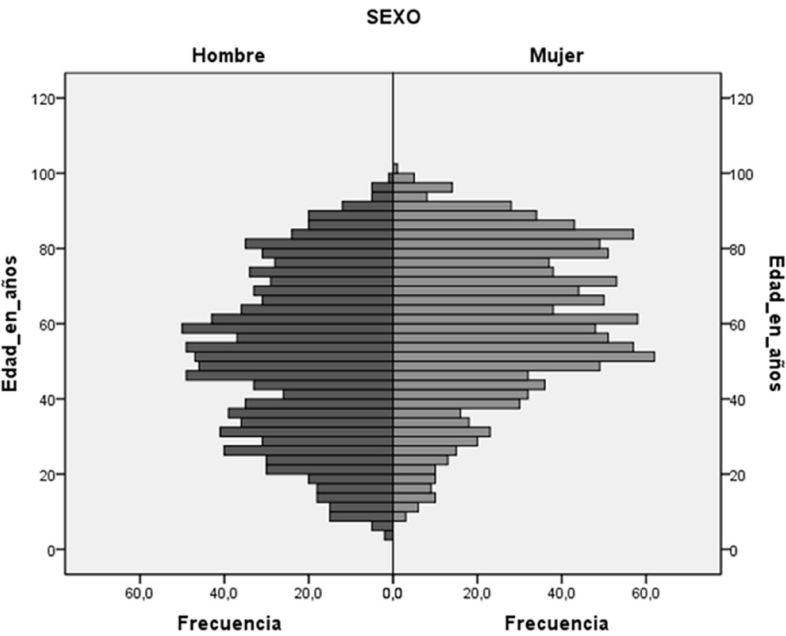


Figura 1. Distribución de 3.075 pacientes tratados con antipsicóticos, por edad y sexo, Colombia, 2012

Cuadro 1. Patrones de prescripción de antipsicóticos del listado de medicamentos de Colombia, 2012

	Prescripciones/Usuarios		Dosis prescritas (mg/día)		Relación sexo Masculino/Femenino	Edad (años) (media $\pm$ DE)
	n	%	Media	Moda		
Quetiapina	931	30,3	634,9	150,0	1,27:1	63,9 $\pm$ 20,5
Clozapina	728	23,7	405,4	75,0	1,17:1	53,0 $\pm$ 17,4
Levomepromazina	565	18,4	225,5	75,0	1,16:1	59,2 $\pm$ 17,9
Risperidona	458	14,9	7,5	6,0	1,64:1	37,9 $\pm$ 22,7
Haloperidol	387	12,6	32,8	30,0	1:1,19	60,7 $\pm$ 21,7
Olanzapina	244	7,9	31,9	30,0	1,0:1,0	51,7 $\pm$ 19,5
Aripiprazol	83	2,7	63,3	45,0	1:1,18	41,2 $\pm$ 16,9
Paliperidona	83	2,7	22,2	16,8	1,96:1	40,1 $\pm$ 14,8

o más antipsicóticos; incluso, hubo 67 pacientes (2,1 %) con tres antipsicóticos y 3 más, con cuatro de estos medicamentos. La figura 2 muestra la relación monoterapia/politerapia para los antipsicóticos que fueron evaluados; se destaca el hecho de que fue más probable emplearlos solos que en combinación. Entre los 556 pacientes a quienes se les prescribieron asociaciones de antipsicóticos, las utilizadas con mayor frecuencia fueron: haloperidol más levomepromazina (n=67; 12,1 %), clozapina más pipotiazina (n=54; 9,7 %) clozapina más risperidona (n=45; 8,1 %), quetiapina más levomepromazina (n=40; 7,2 %), y risperidona más levomepromazina (n=33; 5,9 %); también, se encontró que las combinaciones más frecuentes de tres de estos medicamentos fueron: haloperidol

más levomepromazina más pipotiazina (n=17; 3,1 %), seguida de levomepromazina más pipotiazina más clozapina (n=8; 1,4 %). Los pacientes hombres, mayores de 65 años y tratados en las ciudades de Barranquilla, Cali y Palmira y en medicación con pipotiazina o trifluorperazina, tuvieron mayor probabilidad que los otros grupos etarios de ser tratados con monoterapia antipsicótica (cuadro 2).

'Comedicación'

La esquizofrenia frecuentemente está acompañada de enfermedades concomitantes, que necesitan tratamiento adicional. Entre los pacientes incluidos, 1.985 (64,6 %) recibían concomitantemente uno o varios de los siguientes grupos de medicamentos que reflejan presencia de otras enfermedades y que podrían tener interacciones con algunos antipsicóticos: antidepresivos (n=998; 32,5 %), ansiolíticos (n=799; 26,0 %), hipolipemiantes (n=672; 21,9 %), antiparkinsonianos (341; 11,1 %), antidiabéticos (n=327; 10,6%), antianginosos (n=27; 0,9 %), anfetaminas (n=13; 0,4 %) y antiretrovirales (n=5; 0,2 %). Se encontró un total de 486 (15,8 %) pacientes que recibían simultáneamente dos psicofármacos, 67 (2,2 %), tres psicofármacos, e incluso 3 (0,2 %) pacientes que recibían al mismo tiempo cuatro psicofármacos, lo que incrementa el riesgo de interacciones sobre el sistema nervioso central y el autónomo.

Al analizar mediante regresión logística binaria la relación entre el empleo de 'comedicación' y otras variables, se encontró que las variables

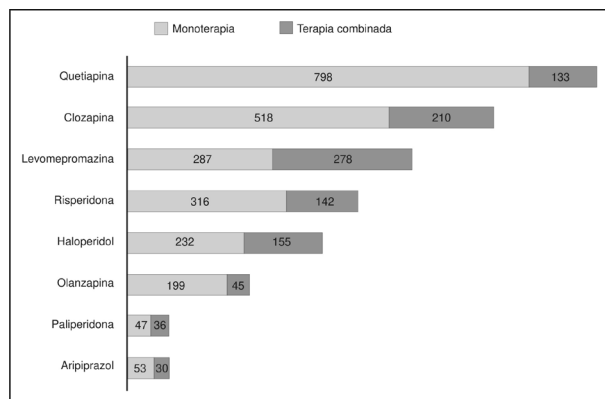


Figura 2. Frecuencia de prescripción de antipsicóticos en monoterapia o politerapia, Colombia, 2012

Cuadro 2. Variables asociadas al tratamiento con monoterapia antipsicótica en modelos de regresión logística binaria, Colombia, 2012

	B	EE	Wald	GL	Sig.	OR	IC _{95%}	
							Inferior	Superior
Menor de 15 años	-0,813	0,437	3,464	1	0,063	0,444	0,189	1,044
Adulto de 36 a 65 años	0,144	0,121	1,397	1	0,237	1,154	0,910	1,465
Adulto mayor de 65 años	-0,546	0,148	13,523	1	0,000	0,579	0,433	0,775
Masculino	0,357	0,106	11,427	1	0,001	1,429	1,162	1,757
Pipotiazina o trifluorperazina	-2,746	0,178	238,513	1	0,000	0,064	0,045	0,091
Ciudad de tratamiento								
Bogotá	0,109	0,151	0,528	1	0,468	1,116	0,830	1,499
Barranquilla	0,459	0,212	4,672	1	0,031	1,583	1,044	2,400
Cali	0,786	0,186	17,818	1	0,000	2,195	1,524	3,162
Pereira	-0,277	0,252	1,208	1	0,272	0,758	0,463	1,242
Medellín	0,057	0,269	0,045	1	0,831	1,059	0,626	1,793
Manizales	-0,004	0,285	0,000	1	0,990	0,996	0,570	1,743
Cartagena	0,285	0,312	0,834	1	0,361	1,330	0,721	2,451
Palmira	0,828	0,254	10,660	1	0,001	2,290	1,393	3,765
Constante	0,719	1,140	0,398	1	0,528	2,053		

B: coeficiente de regresión; EE: error estándar; GL: grado de libertad; Sig.: nivel de significación; OR: *odds ratio*; IC_{95%}: intervalo de confianza de 95 %

hombre, monoterapia y pertenecer a las ciudades de Bogotá y Medellín, presentaron una asociación estadísticamente significativa con el uso de comedicación en sus pacientes (cuadro 3). No hubo diferencias en cuanto a la edad.

Comparación entre ciudades

Se compararon las variables demográficas y algunos indicadores de prescripción entre las 57 ciudades colombianas incluidas en este estudio. Sin embargo, por razones relacionadas con el bajo número de pacientes en algunas de ellas, en los cuadros 4 y 5 solo se incluyeron las ocho mayores, donde reside el 81,2 % de las personas evaluadas,

y se hizo el análisis para la suma global. Se puede observar que las diferencias fueron significativas en la frecuencia de uso de monoterapia y en la 'comedicación', entre las distintas ciudades. Los consumos de los grupos de antipsicóticos se presentan, además, en forma de porcentaje de dosis diaria definida (cuadro 5), para que puedan ser útiles en posteriores comparaciones.

Discusión

El presente estudio permitió determinar los patrones de prescripción de los antipsicóticos utilizados con mayor frecuencia en pacientes afiliados al SGSSS de Colombia; dichos hallazgos pueden ser

Cuadro 3. Variables asociadas al tratamiento antipsicótico con comedicación en modelos de regresión logística binaria, Colombia, 2010

	B	EE	Wald	GL	Sig.	OR	IC _{95%}	
							Inferior	Superior
Menor de 15 años	2,098	0,328	40,811	1	0,000	8,148	4,281	15,508
De 16 a 35 años	0,621	0,133	21,955	1	0,000	1,861	1,435	2,413
Adulto de 36 a 65 años	-0,240	0,104	5,315	1	0,021	0,787	0,642	0,965
Adulto mayor de 65 años	-0,705	0,115	37,749	1	0,000	0,494	0,394	0,619
Masculino	0,216	0,080	7,256	1	0,007	01,241	1,061	1,453
Monoterapia	0,604	0,109	30,471	1	0,000	1,830	1,477	2,268
Ciudad de tratamiento								
Bogotá	-0,232	0,110	4,478	1	0,034	0,793	0,640	0,983
Barranquilla	-0,263	0,167	2,459	1	0,117	0,769	0,554	1,068
Cali	-0,143	0,152	0,884	1	0,347	0,867	0,644	1,167
Pereira	-0,238	0,170	1,971	1	0,160	0,788	0,565	1,099
Medellín	-0,790	0,214	13,560	1	0,000	0,454	0,298	0,691
Manizales	-0,150	0,198	0,574	1	0,449	0,861	0,584	1,268
Cartagena	-0,104	0,238	0,192	1	0,662	0,901	0,565	1,436
Palmira	0,134	0,213	0,394	1	0,530	1,143	0,752	1,737
Constante	0,097	0,862	0,013	1	0,910	1,102		

B: coeficiente de regresión; EE: error estándar; GL: grado de libertad; Sig.: nivel de significación; OR: *odds ratio*; IC_{95%}: intervalo de confianza de 95 %

Cuadro 4. Comparación de algunas variables demográficas e indicadores de prescripción de antipsicóticos entre ocho ciudades colombianas, 2010

	Bogotá n=1.192	Barranquilla n=241	Cali n=313	Cartagena n=95	Manizales n=146	Medellín n=153	Palmira n=123	Pereira n=234	Global n=3.076
Edad promedio	56,8	53,2	58,5	41,0	52,0	49,2	56,1	60,1	56,0
Mujeres (%)	52,8	54,1	48,6	50,5	56,8	42,4	43,9	59,9	50,2
Monoterapia (%)	83,9	79,8	72,2	83,1	87,6	84,3	69,9	88,1	81,9
Comedicación (%)	66,0	64,0	44,4	56,8	61,6	73,2	61,0	67,5	64,5
Tasa de prescripción (%)									
Quetiapina	31,0	28,9	25,2	30,5	50,6	45,8	39,8	18,4	30,3
Clozapina	23,8	41,3	17,9	16,8	11,0	9,8	16,3	23,5	23,7
Levomepromazina	17,2	5,0	8,3	2,1	3,4	13,7	25,2	30,7	18,3
Haloperidol	15,1	4,6	5,4	7,3	4,1	3,2	12,2	14,1	12,6
Risperidona	13,8	22,3	5,7	34,7	9,6	19,0	14,6	5,1	14,9
Olanzapina	8,1	10,3	2,8	8,4	11,0	13,1	4,1	10,7	7,9
Aripiprazol	1,8	0,8	2,5	5,2	4,7	3,2	4,1	2,1	2,7
Paliperidona	1,3	3,7	2,8	7,3	2,7	2,6	6,5	2,1	2,7

Cuadro 5. Relación entre la dosis media administrada y la dosis diaria definida de antipsicóticos en ocho ciudades colombianas, 2010

	Bogotá n=1.192	Barranquilla n=241	Cali n=313	Cartagena n=95	Manizales n=146	Medellín n=153	Palmira n=123	Pereira n=234	Global n=3.076
Quetiapina	1,3	1,9	1,9	1,8	1,3	2,3	2,0	1,2	1,6
Clozapina	1,3	1,1	1,1	0,8	1,5	2,2	1,5	1,9	1,4
Levomepromazina	0,7	0,8	0,4	4,3	1,0	0,9	0,7	0,8	0,8
Haloperidol	3,4	5,9	3,3	4,8	0,0	3,4	5,3	3,9	4,1
Risperidona	1,5	1,2	1,5	1,3	1,2	1,4	1,6	1,9	1,5
Olanzapina	3,2	2,9	3,9	2,7	2,3	3,0	3,3	2,7	3,2
Aripiprazol	5,1	3,0	4,8	3,6	3,0	5,4	4,2	3,5	4,2
Paliperidona	3,1	3,7	4,0	3,4	2,8	2,5	4,2	5,7	3,7

utilizados por los administradores en salud para tomar decisiones dirigidas a mejorar la atención sanitaria de los pacientes con esquizofrenia, psicosis y otros trastornos neuropsiquiátricos.

Este trabajo demuestra diferencias significativas en cuanto a edad y sexo respecto a la prescripción de antipsicóticos, especialmente, su uso en mujeres ancianas, en las que la demencia es más común, y en hombres jóvenes, en los cuales hay una mayor prevalencia de esquizofrenia, como lo demuestra la literatura científica (20). Se ha observado que los antipsicóticos atípicos, principalmente olanzapina y risperidona, han sido útiles en la reducción de la agresividad y la psicosis en pacientes con enfermedad de Alzheimer; sin embargo, en estos pacientes, aumenta la frecuencia de aparición de efectos extrapiramidales y cerebrovasculares, por lo cual se deben evaluar los riesgos potenciales (20).

Esta investigación también revela que las prescripciones de antipsicóticos son frecuentes en menores de 18 años, población en la cual aproximadamente 14,0 a 20,0 % tiene una enfermedad mental diagnosticable. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de antipsicóticos en niños y adolescentes con graves trastornos emocionales y del comportamiento que son resistentes a otras formas de tratamiento, como síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno autista, esquizofrenia y trastorno bipolar (21). Cabe destacar que, al tratarse de un listado cerrado de medicamentos, se entiende por qué más de 84,1 % de los pacientes son tratados con seis de los medicamentos incluidos en el mismo, aunque existe la opción de emplear medicamentos por fuera del listado, solicitados a través de la evaluación de un comité técnico científico o una tutela.

El mayor consumo de medicamentos atípicos (77,1 %), refleja resultados similares a los encontrados en la

literatura científica, que han mostrado un aumento del consumo de estos fármacos en los últimos años, debido a su potencial terapéutico, al menor número de reacciones adversas, especialmente de tipo extrapiramidal, y a su inclusión en el nuevo manual de medicamentos del país (17,20,22). También, se observó que las dosis empleadas para tratar a estos pacientes fueron mayores a las recomendadas como efectivas para la mayoría de ellos (cuadro 1), con excepción de clozapina, haloperidol y levomepromazina.

Esta conducta puede reflejar un menor control de la morbilidad con los otros medicamentos que, por lo tanto, requieren dosis mayores, o que los pacientes están sobredosificados, con el riesgo de aumentar el número de reacciones adversas, o que los medicamentos estén siendo utilizados con alguna indicación diferente a la aprobada. Se recomienda hacer estudios que indaguen sobre las posibles explicaciones a este fenómeno. En otros informes se han observado cifras menores de asociaciones de antipsicóticos, práctica que no tiene una justificación comprobada para la mejoría del cuadro psicótico, y que aumenta el riesgo de efectos adversos y de interacciones medicamentosas e, incluso, un aumento del riesgo de mortalidad (23-25).

Particularmente, la prescripción simultánea de antipsicóticos clásicos y atípicos puede revocar las ventajas potenciales del tratamiento de segunda generación (con atípicos), como son la mejoría de los síntomas negativos y el deterioro cognitivo, y, además, aumenta el riesgo de reacciones adversas de los dos grupos de medicamentos, como son los efectos extrapiramidales y metabólicos, si se tiene en cuenta que algunos de estos medicamentos se están administrando a dosis mayores de las recomendadas. A pesar de esto, existen razones que justifican las asociaciones, como reducir al mínimo los eventos adversos al emplear dosis

más bajas de cada uno de los medicamentos, en comparación con la dosis elevada de un antipsicótico solo. Sin embargo, se debe considerar que los esquemas de combinaciones pueden aumentar los problemas de observancia en las personas que necesitan de estos fármacos y pueden elevar los costos del tratamiento (23-25).

Al inferir sobre las enfermedades asociadas a partir de la 'comedicación' prescrita, se encontró que la depresión y los trastornos de ansiedad, son las más prevalentes, 32,5 % y 26,0 %, respectivamente, cifras similares a las encontradas en otros estudios (26,27). Se deben tener en cuenta las potenciales interacciones con los antidepresivos, ya que algunos de estos pueden prolongar el intervalo QT y producir muerte súbita cardíaca en los pacientes con antecedentes de riesgo cardiovascular, y provocar mayores efectos de tipo anticolinérgico, principalmente los antidepresivos tricíclicos (26). La evaluación de la relación riesgo-beneficio de esta asociación, debe contemplar que los antidepresivos parecen reducir el riesgo de suicidio en los pacientes psicóticos, en contraste con la 'comedicación' de ansiolíticos, que lo aumenta (27).

La dislipidemia y la diabetes mellitus son frecuentes en los pacientes que consumen antipsicóticos, condición importante, ya que los antipsicóticos atípicos pueden alterar el metabolismo de lípidos y carbohidratos, y, por lo tanto, se hace necesario evaluarlos adecuada y más frecuentemente para evitar la pérdida de control metabólico de estas enfermedades asociadas (28,29).

Respecto a la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, se ha demostrado que el uso de antipsicóticos es común, pero se debe tener en cuenta que la risperidona y la olanzapina tienen una eficacia limitada y pueden empeorar el parkinsonismo, así como algunos de los clásicos que empeoran estos síntomas, por lo cual la *American Academy of Neurology* ha recomendado manejarlos con fármacos como la clozapina (30,31).

La elevada prescripción de antiparkinsonianos y el riesgo de antagonismo con los antipsicóticos, deben conllevar evaluaciones especiales de estos pacientes para evitar la pérdida de eficacia del tratamiento de cualquiera de las dos condiciones y el incremento de efectos indeseables (30,31). Las otras enfermedades asociadas se presentaron en menor proporción, pero son evidencia de que la esquizofrenia se puede asociar con otras

condiciones que afectan la calidad de vida de los pacientes. Como se desconocen las razones que expliquen las diferencias halladas entre las ciudades en cuanto a la frecuencia de empleo de 'comedicación', se recomienda hacer estudios posteriores que proporcionen herramientas útiles para reducir el riesgo de interacciones.

El grupo de pacientes que recibía más de dos antipsicóticos, debe ser objeto de seguimiento especial para detectar y reducir de manera oportuna los riesgos que esto conlleva. La presencia de estos casos debe obligar a la evaluación individual para determinar si tal asociación está justificada o no, de acuerdo con la evolución y la gravedad del cuadro clínico, con el fin de minimizar posibles daños (25).

Las diferencias encontradas en cuanto a los patrones de prescripción entre las distintas ciudades colombianas del estudio, como la frecuencia de utilización de algunos antipsicóticos (cuadros 4 y 5), no son sorprendentes ya que la variabilidad en la atención médica, en particular en los hábitos de prescripción, es un hallazgo constante en los estudios fármaco-epidemiológicos (18). Fue común en las ciudades que se emplearan dosis diarias definidas superiores a las recomendadas; estas variaciones, de importancia por sus implicaciones médicas, sociales y económicas, están relacionadas con estilos de práctica profesional que también resultan de factores personales, de formación y de capacitación de los médicos (32).

En este trabajo se presentan ciertas limitaciones para la interpretación de algunos resultados, debido a que la información se obtuvo de bases de datos y no directamente del paciente o prescriptor, y no se consultó la historia clínica. Las limitaciones pueden superarse con otros estudios de utilización de medicamentos correspondientes a la segunda fase de esta línea de investigación, que permitan caracterizar la prescripción de antipsicóticos. Se debe tener en cuenta, que al tratarse de una población cautiva y que recibe medicamentos incluidos en un listado específico, las conclusiones son aplicables a poblaciones que presenten características similares.

A partir de los patrones de prescripción encontrados en este estudio puede afirmarse que, en general, predominan los hábitos de prescripción de fármacos incluidos en el listado de medicamentos esenciales del país, principalmente en monoterapia antipsicótica. Algunos de ellos son utilizados a

dosis elevadas; también, se encontró un número importante de pacientes que reciben dos, tres y hasta cuatro de estos fármacos asociados. La causa de este fenómeno se desconoce, pero pone a los pacientes en riesgo de reacciones adversas de tipo extrapiramidal, autonómico y metabólico. La depresión, la ansiedad, la dislipidemia, la enfermedad de Parkinson y la diabetes fueron las enfermedades concomitantes más comunes, y su presencia debe hacer pensar al médico en mejorar la prescripción del tratamiento antipsicótico en estos pacientes. Se deben indagar todas las posibles causas que justifican el empleo de dosis mayores a las recomendadas, así como las posibles indicaciones y usos de estos medicamentos; también, se requieren intervenciones destinadas a mejorar las pautas de prescripción en los afiliados al SGSSS de Colombia.

Es necesario brindar educación permanente a los médicos, para garantizar que estén actualizados en cuanto al manejo de la esquizofrenia, utilicen los medicamentos indicados, empleen asociaciones cuando sea necesario y siempre a las dosis recomendadas para alcanzar el control de la enfermedad. Se debe hacer un estudio de la efectividad del tratamiento antipsicótico en este mismo grupo de pacientes para evaluar los resultados que se obtienen a las dosis actualmente usadas en la esquizofrenia, valorando la pertinencia de la comedificación que reciben (18).

Conflictos de interés

Los autores manifiestan y declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Financiación

El trabajo recibió financiación de Universidad Tecnológica de Pereira y de Audifarma, S.A.

Referencias

1. **Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA.** Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. Part 2: Epidemiology and etiology. *Schizophr Res.* 2008;102:1-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>
2. **Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA.** Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008. Part 1: Overview. *Schizophr Res.* 2008;100:4-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.01.022>
3. **Sadock B, Sadock V.** Sinopsis de psiquiatría. 10ª edición. Baltimore: Williams and Wilkins; 2009. p. 467-97.
4. **Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, et al.** Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;86:138-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.004>
5. **Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS.** Schizophrenia, "just the facts". Part 5: Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res.* 2010;122:1-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.025>
6. **Rossi G, Frediani S, Rossi R, Rossi A.** Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: Use in daily practice from naturalistic observations. *BMC Psychiatry.* 2012;21:122. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-12-122>
7. **Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al.** Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161(Suppl.2):1-56. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.1.1>
8. **Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR.** Depression in schizophrenia: Recognition and management in the USA. *Schizophr Res.* 2001;47:185-97. [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00135-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00135-3)
9. **Ongür D, Goff DC.** Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Associated clinical features, cognitive function and medication status. *Schizophr Res.* 2005;75:349-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2004.08.012>
10. **Muller JE, Koen L, Seedat S, Emsley RA, Stein DJ.** Anxiety disorders and schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2004;6:255-61.
11. **Chien IC, Hsu JH, Lin CH, Bih SH, Chou YJ, Chou P.** Prevalence of diabetes in patients with schizophrenia in Taiwan: A population-based national health insurance study. *Schizophr Res.* 2009;111:17-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.04.003>
12. **Hsu JH, Chien IC, Lin CH, Chou YJ, Chou P.** Hyperlipidemia in patients with schizophrenia: A national population-based study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34:360-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.02.004>
13. **Kilbourne AM, Justice AC, Rabeneck L, Rodríguez-Barradas M, Weissman S.** VACS 3 Project Team. General medical and psychiatric comorbidity among HIV-infected veterans in the post-HAART era. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(Suppl.1):S22-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00443-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00443-7)
14. **Peralta V, de Jalón EG, Campos MS, Zandío M, Sánchez-Torres A, Cuesta MJ.** The meaning of childhood attention-deficit hyperactivity symptoms in patients with a first-episode of schizophrenia-spectrum psychosis. *Schizophr Res.* 2011;126:28-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.010>
15. **Li X, Sundquist J, Hwang H, Sundquist K.** Impact of psychiatric disorders on Parkinson's disease: A nationwide follow-up study from Sweden. *J Neurol.* 2008;255:31-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-007-0655-z>
16. **Lin HC, Chen YH, Lee HC, Lin HC.** Increased risk of acute myocardial infarction after acute episode of schizophrenia: 6 year follow-up study. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010;44:273-9. <http://dx.doi.org/10.3109/00048670903487209>
17. **Comisión de Regulación en Salud.** Acuerdo 029 de 2011. Fecha de consulta: 30 de agosto de 2012. Disponible en: <http://www.cres.gov.co/Portals/0/acuerdo29de2011.pdf>
18. **Machado JE, Morales Plaza CD, Solarte MJ.** Patrones de prescripción de antidepresivos en un grupo de pacientes

- afiliados al sistema de seguridad social en salud de Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;30:461-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892011001100009>
19. **Ministerio de Salud de Colombia**. Dirección de Desarrollo Científico y Tecnológico. Normas científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud. Resolución No. 8430 de 1993. Fecha de consulta: 1 de noviembre de 2009. Disponible en: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/vbecontent/library/documents/DocNewsNo267711.pdf>.
 20. **Hollingworth SA, Siskind DJ, Nissen LM, Robinson M, Hall WD**. Patterns of antipsychotic medication use in Australia 2002-2007. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44:372-7. <http://dx.doi.org/10.3109/00048670903489890>.
 21. **Harrison JN, Cluxton-Keller F, Gross D**. Antipsychotic medication prescribing trends in children and adolescents. *J Pediatr Health Care*. 2012;26:139-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2011.10.009>.
 22. **Trifirò G, Spina E, Brignoli O, Sessa E, Caputi AP, Mazzaglia G**. Antipsychotic prescribing pattern among Italian general practitioners: A population-based study during the years 1999-2002. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:47-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-004-0868-3>
 23. **Barnes TR, Paton C**. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: Benefits and risks. *CNS Drugs*. 2011;25:383-99. <http://dx.doi.org/10.2165/11587810-000000000-00000>.
 24. **Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, et al**. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19:520-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.04.003>
 25. **Wheeler A**. Explicit versus implicit review to explore combination antipsychotic prescribing. *J Eval Clin Pract*. 2009;15:685-91. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2753.2008.01084.x>.
 26. **Honkola J, Hookana E, Malinen S, Kaikkonen KS, Junttila MJ, Isohanni M, et al**. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J*. 2012;33:745-51. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr368>
 27. **Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P**. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:476-83. <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1532>.
 28. **Okumura Y, Ito H, Kobayashi M, Mayahara K, Matsumoto Y, Hirakawa J**. Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: A nationwide retrospective cohort study. *Schizophr Res*. 2010;119:145-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1061>
 29. **Koch DA, Scott AJ**. Weight gain and lipid-glucose profiles among patients taking antipsychotic medications: Comparisons for prescriptions administered using algorithms versus usual care. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2012;19:389-94. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2850.2011.01781.x>.
 30. **Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH**. Treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Drug Saf*. 2003;26:643-59. <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200326090-00004>
 31. **Weintraub D, Chen P, Ignacio RV, Mamikonyan E, Kales HC**. Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson disease psychosis. *Arch Neurol*. 2011;68:899-904. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.139>.
 32. **Gómez J, Candás M, Fidalgo G, Armesto J, Calvo M, de Marino M, et al**. Análisis del consumo de medicamentos utilizando indicadores de calidad en la prescripción. *Atención Primaria*. 2000;25:618-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567\(00\)78582-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567(00)78582-9),

Anexo. Ciudades objeto de estudio

	n	%		n	%
Bogotá	1.192	38,8	El Cerrito	6	0,2
Cali	313	10,2	Santa Rosa de Cabal	6	0,2
Barranquilla	241	7,8	Envigado	5	0,2
Pereira	234	7,6	Neiva	5	0,2
Medellín	153	5,0	Soledad	5	0,2
Manizales	146	4,7	Zipaquirá	5	0,2
Palmira	123	4,0	Puerto Tejada	4	0,1
Cartagena	95	3,1	Fusagasugá	3	0,1
Buga	76	2,5	La Virginia	3	0,1
Armenia	61	2,0	Pradera	3	0,1
Bucaramanga	53	1,7	Villavicencio	3	0,1
Pasto	48	1,6	Cúcuta	2	0,1
Cartago	40	1,3	Facatativá	2	0,1
Santa Marta	35	1,1	La Dorada	2	0,1
Tuluá	25	0,8	Soacha	2	0,1
Dos quebradas	23	0,7	Tunja	2	0,1
Popayán	19	0,6	Calarcá	1	0,0
Valledupar	16	0,5	Circasia	1	0,0
Chinchiná	15	0,5	Floridablanca	1	0,0
Ibagué	14	0,5	Girardot	1	0,0
Sincelejo	13	0,4	La Tebaida	1	0,0
Buenaventura	12	0,4	Miranda	1	0,0
Montería	10	0,3	Montenegro	1	0,0
Chía	9	0,3	Palestina	1	0,0
Anserma	8	0,3	Quimbaya	1	0,0
Florida	8	0,3	Riosucio	1	0,0
Guacarí	8	0,3	Roldanillo	1	0,0
Zarzal	8	0,3	Salamina (Caldas)	1	0,0
Candelaria	7	0,2			