

Á. L. Montejo^{1,8}
 S. Majadas¹
 F. Mayoral^{2,8}
 J. Sanjuán^{3,8}
 S. Ros^{4,8}
 J. M. Olivares^{5,8}
 M. A. González-Torres^{6,8}
 M. Bousño^{7,8}

Análisis de los patrones de prescripción de antipsicóticos en psiquiatría

¹ Hospital Universitario de Salamanca Salamanca
² Complejo Hospitalario Carlos Haya Málaga
³ Facultad de Medicina Universidad de Valencia Valencia

⁴ Hospital del Mar Barcelona
⁵ Hospita Meixoeiro Complejo Hospitalario Universitario Vigo
⁶ Universidad del País Vasco y Hospital de Basurto Bilbao

⁷ Universidad de Oviedo Oviedo
⁸ Grupo GEOPTe (Grupo Español para la Optimización del Tratamiento de la Esquizofrenia)

Introducción. Se describen las diferentes patologías en las que se realizan prescripciones de antipsicóticos (APS) convencionales y de segunda generación.

Método. Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, basado en la revisión de 300 historias clínicas de centros públicos y privados, hospitalarios y ambulatorios, localizados en Salamanca, Vigo, Bilbao, Barcelona, Valencia, Oviedo y Málaga.

Resultados. La edad media de la población estudiada fue de 42 ± 17 años; el 56,6% eran varones. Se emplearon fundamentalmente atípicos (67%) frente a clásicos (33%). Los APS clásicos se prescribieron fundamentalmente en el trastorno bipolar con/sin síntomas psicóticos (20,6%), esquizofrenia (18,3%) y trastorno delirante (11,5%). Los APS atípicos se prescribieron fundamentalmente en esquizofrenia (31,5%), trastorno bipolar con/sin síntomas psicóticos (12,5%) y otros trastornos psicóticos (8,9%). Considerando los trastornos psicóticos agrupadamente (esquizofrenia, trastorno bipolar con síntomas psicóticos, trastorno delirante y otros trastornos psicóticos) se utilizaron APS clásicos en el 47,4% y APS atípicos en el 62,5%. Se utilizaron APS «fuera de indicación» en el 32,8%, incluyendo depresiones resistentes, trastorno obsesivo-compulsivo grave y trastorno límite de la personalidad, con porcentajes similares, tanto de los convencionales como de los atípicos. En la demencia se emplearon APS atípicos en un 5,1 frente a 1,5% de los convencionales. Los motivos de prescripción más frecuentes para los APS clásicos fueron el control de síntomas psicóticos (33,6%), agresividad-agitación (31,3%), insomnio severo (16%), impulsividad (6,9%) y ansiedad severa (6,1%). Los APS atípicos se utilizaron preferentemente en el control de síntomas psicóticos (58,8%) y agresividad-agitación (25,5%).

Conclusiones. La utilización de APS tiene lugar fundamentalmente dentro de las indicaciones para los que están autorizados (67,2%). El uso «fuera de indicación» (32,8%) se da de forma similar tanto para los APS clásicos como para los

APS atípicos, y se produce en patologías graves en las que no se cuenta con tratamientos alternativos.

Palabras clave:
 Antipsicóticos. Trastorno bipolar. Esquizofrenia. Trastornos psicóticos.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(5):323-329

Analysis of prescription patterns of antipsychotic agents in psychiatry

Introduction. We describe the different diseases in which conventional and second generation antipsychotic (APS) prescriptions are made.

Method. Observational, retrospective, multicenter study based on the review of 300 clinical records of public and private sites, hospital and out-patient clinics, located in Salamanca, Vigo, Bilbao, Barcelona, Valencia, Oviedo and Malaga.

Results. The mean age of the population studied was 42 ± 17 years; 56.6% were men. Atypical drugs (67%) were used basically versus classical ones (33%). Classical APS are basically prescribed in bipolar disorder with/without psychotic symptoms (20.6%), schizophrenia (18.3%) and delusional disorder (11.5%). Atypical APS are fundamentally prescribed in schizophrenia (31.5%), bipolar disorders with/without psychotic symptoms (12.5%) and other psychotic disorders (8.9%). When the psychotic disorders are considered by groups (schizophrenia, bipolar disorder with psychotic symptoms, delusional disorder and other psychotic disorders), classical APS are used in 47.4% and atypical APS in 62.5%. APS were used «outside the indication» (off-label) in 32.8%, including resistant depressions, serious obsessive-compulsive disorder and borderline personality disorder, with similar percentages for both conventional and atypical ones. In dementia, atypical APS were used in 5.1% versus 1.5% of the conventional ones. The most frequent reasons for prescription of classical APS were control of psychotic symptoms (33.6%), aggressiveness-agitation (31.3%), severe insomnia (16%), impulsivity (6.9%) and severe anxiety (6.1%). Atypical APS were preferably used in the control of psychotic symptoms (58.8%) and aggressiveness-agitation (25.5%).

Correspondencia:
 Ángel Luis Montejo
 Centro de Salud La Almedilla
 Av. Comuneros, 27
 37003 Salamanca
 Correo electrónico: angelluis.montejo@eresmas.net

Conclusions. The use of APS basically occurs within their authorized indications (67.2 %). The off-label use (32.8 %) occurs both for the classical as well as atypical APS and occurs in serious diseases in which there are no alternative treatments.

Key words:

Antipsychotics. Bipolar disorder. Schizophrenia. Psychotic disorders.

INTRODUCCIÓN

A diferencia de los antipsicóticos (APS) clásicos (haloperidol, clorpromazina, etc.), los antipsicóticos de segunda generación (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, amisulpirida y aripiprazol) se han comercializado en España con indicaciones terapéuticas más restringidas: esquizofrenia y más recientemente trastorno bipolar. En contraste con los primeros años, en la década de 1950, donde las fichas técnicas de los APS recogían indicaciones para cuadros psiquiátricos genéricos muy diversos y por ende inespecíficos, los nuevos APS poseen autorización para patologías psiquiátricas muy concretas, ya que se precisan ensayos clínicos controlados para obtener la aprobación administrativa en cada una de las patologías en que se prueban.

Sin embargo, el ámbito de la utilización de los nuevos APS se solapa con el de los de primera generación. El hecho de presentar menores efectos adversos y, sobre todo, de menor gravedad (síntomas extrapiramidales, distonias agudas, discinesias tardías) hace que su prescripción por los clínicos sobrepase el estrecho límite de sus indicaciones registradas. Por otra parte, se percibe cierta incoherencia en las autorizaciones de uso entre los convencionales y los de segunda generación, a pesar de compartir en gran medida mecanismos de acción y de haber mostrado estos últimos un perfil de eficacia extrapolable a los convencionales, con una clara mejoría en parámetros de tolerabilidad, seguridad y alivio de síntomas negativos de la esquizofrenia^{1,2}.

En general, las pautas de prescripción de APS en la práctica clínica cotidiana se basan más en los síntomas presentes en un paciente concreto que en el diagnóstico en sí mismo, ya que éste, en muchas ocasiones, puede ser posterior a la instauración del tratamiento. Por otra parte, en la actualidad los diagnósticos en psiquiatría se basan más en criterios fenomenológicos que fisiopatológicos, con las limitaciones que esto supone.

Es igualmente relevante señalar que la evidencia generada a partir de ensayos clínicos controlados nos muestra sólidos argumentos a favor de la eficacia (no así de la efectividad) de un tratamiento cuando éste se valora en unas condiciones que tienen poco que ver con las condiciones reales de su utilización en la práctica cotidiana. Así, los estrictos criterios de inclusión y exclusión que comúnmente se exigen en los ensayos clínicos suelen dejar fuera a una parte importante de los pacientes que *a priori* hubieran podido ser incluidos sólo en razón de su diagnóstico clínico³. Esto hace que los

datos obtenidos del ensayo no puedan ser completamente extrapolables a la población general⁴.

Debido al abanico importante de síntomas que aparecen en la población psiquiátrica que se ha beneficiado durante años del tratamiento con un APS (delirios, alucinaciones, agresividad, impulsividad, agitación psicomotora, ideación suicida extrema, trastornos del movimiento, ideación obsesiva intensa, etc.), no es de extrañar que los patrones de prescripción en la clínica cotidiana sobrepasen sus indicaciones terapéuticas administrativas recogidas en la ficha técnica, tanto en la práctica hospitalaria como extrahospitalaria^{5,6}. Tampoco resulta extraño que los APS de última generación hayan sustituido paulatinamente a los clásicos por su mayor eficacia en los síntomas negativos y su indudable mejor tolerabilidad^{7,8}.

Estos datos reflejan la paradoja de que aun cuando los APS de segunda generación han obtenido un número más reducido de indicaciones terapéuticas «administrativas», son utilizados en la práctica diaria para las mismas indicaciones que los clásicos, sean éstas las aprobadas por las correspondientes agencias certificadoras o no⁹. De hecho, en una reciente revisión sistemática de ensayos clínicos controlados sobre las prescripciones «fuera de indicación» (*off-label*) para APS de segunda generación se señala la eficacia que estos fármacos pueden presentar en otras patologías además de las oficialmente aprobadas¹⁰. Así, se señala la posible eficacia de la risperidona en el tratamiento de los trastornos obsesivo-compulsivos refractarios, de ciertos trastornos del desarrollo, así como en el tartamudeo patológico y en el síndrome de Gilles de La Tourette. Por otro lado se sugiere la utilidad de la olanzapina en el tratamiento de la depresión refractaria y en el trastorno límite de la personalidad.

De acuerdo con lo anterior, ya que no se dispone aún de información suficiente sobre los patrones de prescripción de APS en España, se realizó un estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo y basado en la revisión de historias clínicas de todos aquellos pacientes que hubieran recibido un APS que pudiera aportarnos dicho conocimiento.

El objetivo del estudio es describir las diferentes patologías e indicaciones en las que, en la práctica clínica, se realizan prescripciones de APS, convencionales y segunda generación, en una muestra de servicios psiquiátricos españoles, tanto del ámbito hospitalario como ambulatorio, y en la práctica tanto pública como privada.

MÉTODO

Diseño

Estudio observacional, retrospectivo, de la prescripción de APS, basado en la revisión de 311 historias clínicas consecutivas y seleccionando el último episodio de pacientes tratados durante los últimos 6 meses en el período enero-junio de 2004. El estudio se propuso obtener información a partir de siete centros psiquiátricos españoles (centros de salud mental, centros hospitalarios de pacientes agudos y cró-

nicos y consultas privadas ambulatorias) localizados en Salamanca, Vigo, Bilbao, Barcelona, Valencia, Oviedo y Málaga.

Población de estudio

La población de estudio incluye a todos los pacientes a los que se abrió historia clínica durante los últimos 6 meses en el período enero-junio de 2004 en los centros hospitalarios y ambulatorios participantes. Se incluyeron todas aquellas historias correspondientes a un paciente individual que presentasen una prescripción de al menos un APS, ya fuera éste de primera o de segunda generación y hubiese sido prescrito como tratamiento principal o concomitante. Los datos se obtuvieron utilizando un cuaderno de recogida de datos clínicos diseñado al efecto.

Variables principales de valoración e instrumentos de medida

Se recogieron retrospectivamente los siguientes datos: *a)* datos sociodemográficos: edad y sexo; *b)* datos de tipo de asistencia: ambulatoria, hospitalaria o ambas; pública o privada; *c)* diagnóstico principal y secundarios, si existen, según la clasificación internacional CIE-10; *d)* antipsicótico/s pautado/s, dosis y razón de prescripción; *e)* otras medicaciones recibidas por el paciente (antidepresivos, benzodiazepinas, litio, anticonvulsivantes y otros); *f)* tiempo de evolución del trastorno mental (según los ítems: 1. Primer episodio; 2. Evolución menor a 5 años, y 3. Evolución mayor a 5 años), y finalmente, *g)* gravedad según la Escala de Impresión Clínica Global de Severidad de 7 ítems (ICG-S).

Análisis estadísticos

Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de frecuencias de los distintos tipos de APS pautados —intergrupo (clásicos frente a atípicos) e intragrupo para cada uno de los fármacos APS recogidos, calculando asimismo la media de dosis en cada caso—. Asimismo se ha llevado a cabo un análisis estadístico descriptivo del número de APS prescritos por paciente, tiempo medio de evolución de la patología y medicación concomitante en cada caso. Se realizó un análisis de distribución de frecuencias en relación con las entidades diagnósticas para las que se realizó la prescripción del APS, así como para las razones que motivaron dicha prescripción. Por último se ha llevado a cabo un análisis descriptivo simple de las variables sociodemográficas.

RESULTADOS

Pacientes

Se incluyó un total de 311 pacientes con edad media de 42,58 (DE: 17,81) años; 56,6% varones y 43,4% mujeres. En cuanto al tipo de asistencia psiquiátrica, ésta fue realizada en centros de carácter público en el 67,8%, y en consultas

de carácter privado en el 32,2%. El ámbito de la asistencia fue en régimen hospitalario en un 55%, frente a un 45% en régimen ambulatorio.

Patrón de prescripción de antipsicóticos

Entidades diagnósticas y razón de prescripción

La entidad diagnóstica para la que más frecuentemente se pautaron APS fue la esquizofrenia (22,8%), seguida del trastorno bipolar, trastorno delirante y otros trastornos psicóticos. La suma global para el grupo de trastornos psicóticos fue del 54,6%. El resto de diagnósticos, considerados fuera de indicación, fueron el trastorno límite de la personalidad, trastornos depresivos recurrentes, demencia y trastornos de ansiedad (tabla 1).

Respecto a la razón de prescripción, la más frecuente fue el control de síntomas psicóticos (51%), seguido del control de la agresividad-agitación, insomnio severo e impulsividad. El total de razones de prescripción y la frecuencia de éstas se recogen en la tabla 2.

Tipo de antipsicóticos empleados

En relación con el tipo de APS, globalmente los atípicos fueron pautados con más frecuencia que los clásicos (67 frente a 33%). El 78,14% de la muestra toma un solo APS ($n=243$), un 19,29% ($n=60$) precisa dos, un 2,25% ($n=7$) tres y un 0,32% ($n=1$) cuatro. No encontramos ningún paciente con más de cuatro antipsicóticos.

Tipo de antipsicótico por ámbito y tipo de prescripción

Por ámbito de prescripción se observa que tanto los pacientes hospitalizados como los ambulatorios reciben mayoritariamente APS de segunda generación (65,4 y 65,5%, respectivamente). En relación con el tipo de asistencia, se mantiene la preponderancia de prescripción de atípicos sobre clásicos, tanto en centros públicos como privados (68,8 y 60,5% de prescripción de atípicos, respectivamente). Parece constatar que las cifras de prescripción de APS clásicos frente a atípicos varían escasamente en relación con las variables tipo de centro y tipo de asistencia.

Tipo de antipsicótico por entidad diagnóstica y razón de prescripción

La entidad diagnóstica para la que más frecuentemente se prescribieron APS clásicos es el trastorno bipolar (20,6%), seguida de la esquizofrenia (18,3%), trastorno delirante (11,5%) y trastorno límite de la personalidad (7,6%) (tabla 1).

En cuanto a los APS atípicos, la esquizofrenia es el diagnóstico de prescripción más frecuente (31,5%), seguida con diferencia por el trastorno bipolar (12,4%), otros trastornos psicóticos (8,9%), y en menor grado, el trastorno límite de la personalidad

Tabla 1		Diagnóstico de prescripción principal		
Grupo diagnóstico	Entidad diagnóstica	Porcentaje de empleo		
		APS	APS clásicos	APS atípicos
Trastornos psicóticos	Esquizofrenia (F20)	22,8	18,3	31,5
	Trastorno esquizoafectivo (F25)	3,9	3,8	5,1
	Trastorno delirante (F22)	7,7	11,5	5,8
	Otros trastornos psicóticos (F21, F23, F24, F28 y F29)	9,0	6,9	8,9
Trastornos afectivos	Trastorno bipolar (F31) (manía y depresión bipolar sin síntomas psicóticos)	8,0	14,5	6,6
	Trastorno bipolar con síntomas psicóticos (F31) (manía y depresión bipolar con síntomas psicóticos congruentes o no con el estado de ánimo)	6,4	6,1	5,8
	Trastorno depresivo mayor, primer episodio (F32)	1,9	3,1	1,9
	Trastorno depresivo mayor recurrente (F33)	4,8	4,6	3,5
	Trastorno depresivo con síntomas psicóticos (F32.3 y F33.3)	4,8	0,8	5,4
Trastornos de ansiedad	Distimia (F34)	1,0	1,5	0,4
	Trastornos fóbicos (F40)	0,0	0,0	0,0
	Trastorno de pánico (F41.0)	1,0	2,3	0,0
	Trastorno de ansiedad generalizada (F41.1)	0,0	0,0	0,0
	Trastorno mixto ansioso-depresivo (F41.2)	0,3	0,0	0,4
	Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) (F42)	3,5	2,3	3,1
Trastornos de personalidad	Trastorno límite de la personalidad (F60.31)	7,4	7,6	6,2
	Otros TP (F21 y F60, excepto F60.3)	1,6	3,2	1,2
Demencias (F00-F03)		4,5	1,5	5,1
Trastornos por consumo de sustancias psicotropas (F10-F19)		1,3	1,5	1,2
Otros		10,1	10,5	7,9

APS: antipsicóticos.

(6,2%), el trastorno delirante (5,8%) y el trastorno esquizoafectivo (5,1%). Sumando el global de trastornos que cursan con síntomas psicóticos, los atípicos fueron utilizados con más frecuencia (62,5%) que los clásicos (47,4%) (tabla 1).

En relación con el motivo de prescripción, para el que más frecuentemente se administraron APS clásicos es el control de síntomas psicóticos (33,6%), seguido de agresividad-agitación (31,3%). En mucha menor frecuencia encontramos insomnio severo (16%), impulsividad (6,9%) y ansiedad severa (6,1%). El resto de motivos de prescripción no supera el 3% en ninguno de los casos (tabla 2).

En el caso de los APS atípicos, el control de síntomas psicóticos fue la razón de prescripción más frecuente (58,8%), claramente superior a la prescripción de APS clásicos para dicho fin ($p < 0,001$). El segundo motivo en frecuencia de prescripción de atípicos fue el control de la agresividad-agitación (25,5%). Ninguno de los motivos de prescripción de APS atípicos restantes supera el 3% (tabla 2).

Medicación concomitante

La medicación concomitante más frecuentemente pautada fueron las benzodiazepinas (72,3%), seguidas de antidepresivos (37,3%), otros eutimizantes (18,6%) y finalmente litio (13,5%) (tabla 3). Sólo un 8,7% recibió otras medicaciones, siendo la más frecuente los anticolinérgicos (biperideno) para la corrección de efectos extrapiramidales secundarios a algunos APS, sobre todo en los pacientes que tomaban APS clásicos y risperidona. Otros tratamientos concomitantes son anticolinesterásicos, en los diagnósticos de demencia tipo Alzheimer, y β -bloqueantes (propranolol).

DISCUSIÓN

Resulta interesante observar que un 67,2% de las prescripciones de APS se efectúan en indicaciones aprobadas según su ficha técnica. Entre éstas, un 48,2% se corresponde con el diagnóstico principal de un trastorno mental que

Razón de prescripción	Porcentaje de empleo		
	APS	APS clásicos	APS atípicos
Control de síntomas psicóticos	51,4	33,6	58,8
Agresividad-agitación	28,9	31,3	26,5
Impulsividad	3,5	6,9	2,3
T. conducta asociado a demencia	1,9	0,8	1,9
T. conducta asociado a consumo de sustancias	1,0	0,8	1,2
T. conducta en personalidad límite	1,0	0,8	0,8
T. conducta en retraso mental	0,3	—	0,4
T. conducta inespecificado	0,3	—	0,4
Control de síntomas de abstinencia de sustancias	0,3	—	0,4
Control de tics motores	0,3	0,8	—
Insomnio severo	1,9	16,0	0,4
Potenciación antiobsesiva	2,3	—	2,7
Ansiedad severa	3,2	6,1	1,6
Mutismo	0,6	1,5	—
Hiperactividad	0,3	—	0,4
Potenciación farmacológica	1,0	—	1,2
Demostrada eficacia clínica	0,3	—	0,4
No especificado	1,3	1,5	0,8
Total	100,0	100,0	100,0

APS: antipsicóticos; T: trastorno.

curso con síntomas psicóticos (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, depresión psicótica y otros trastornos psicóticos). Algunas de las prescripciones realizadas han sido aprobadas en los últimos años y no constituirían indicación inicial en las fichas técnicas de los APS^{11,12}, como es el caso del trastorno bipolar con o sin síntomas psicóticos (14,5% de prescripciones globales) y la demencia (4,5%). Como parece lógico, la industria farmacéutica puso en marcha ensayos clínicos para la aprobación de

Tipo de tratamiento	Tratamientos concomitantes	
	N	%
Antidepresivos	116	37,3
Benzodiazepinas	225	72,3
Anticonvulsivantes	58	18,6
Litio	42	13,5
Otros	27	8,7

us APS en nuevas indicaciones partiendo de observaciones clínicas hechas por los propios psiquiatras.

El 32,8% restante de las prescripciones de APS realizadas pueden considerarse *off-label* o «fuera de indicación», ya que no existe aprobación expresa por parte de las agencias reguladoras en la indicación para la que fueron prescritos. Sin embargo, la mayor parte de los diagnósticos para los que se han realizado prescripciones *off-label* tienen una característica común: en la actualidad no hay ningún tratamiento «aprobado administrativamente» para los mismos, o, lo que es lo mismo, no existen en el mercado fármacos con indicación específica que puedan aliviar esos padecimientos. Tal es el caso de patologías como el retraso mental con trastorno de conducta asociado, el trastorno de la personalidad tipo límite (donde son frecuentes los actos impulsivos impredecibles, autolesivos y gestos suicidas, cuando no descompensaciones psicóticas) o el trastorno obsesivo-compulsivo severo refractario a tratamiento. Múltiples estudios demuestran que estas patologías se benefician claramente del uso de antipsicóticos a pesar de que no aparecen en la ficha técnica de ningún APS como indicación aprobada específicamente.

Parece evidente que el médico se enfrenta a diario a múltiples y complicados retos clínicos que no puede solucionar aplicando únicamente la normativa sobre indicaciones aprobadas, ya que de lo contrario carecería de instrumentos terapéuticos farmacológicos que han demostrado utilidad, aunque bien es verdad que de forma empírica, para tratar a sus pacientes durante años. Desde los principios de la psiquiatría el médico ha utilizado los psicofármacos con el arte de quien precisa instrumentos «inespecíficos» para el alivio de patologías graves y con frecuencia devastadoras. El clínico ha precisado anticiparse a las indicaciones que conseguía la industria farmacéutica para sus productos, a veces incluso con varios años de antelación antes de la aprobación oficial¹⁴. Muchos casos complejos a los que se debe enfrentar diariamente no podrían formar parte de los ensayos clínicos para búsqueda de indicación, dada la severidad de la patología y del peligro que podrían correr estos pacientes, privados con ello del empleo de psicofármacos de potencial utilidad.

Existen inevitablemente patologías «huérfanas» que no han obtenido la indicación para los APS al no haber sido realizados nunca ensayos específicos¹⁵. Patologías como la discinesia tardía han sido estudiadas de forma empírica, resaltando la utilidad de algunos atípicos sin que se hayan realizado ensayos controlados hasta el momento¹⁶. Por otra parte nos encontramos con casos de intentos de suicidio por impulsividad severa (que suele verse con frecuencia en los trastornos límite de la personalidad), autoagresiones repetidas (también frecuentes en ellos) y trastornos de conducta con agitación psicomotriz que suelen acompañar a patologías como las demencias o el retraso mental. Una opción terapéutica en estos casos la constituyen las benzodiazepinas. Sin embargo, la gran capacidad de crear dependencia que éstas poseen a dosis altas durante prolongados periodos ha-

ce inevitable el uso de tranquilizantes mayores para evitar provocarlas. Existen numerosos datos sobre la efectividad de los APS en estos supuestos, aun sin estar indicados expresamente para ello¹⁷⁻¹⁹.

La incorporación de criterios farmacoeconómicos en la prescripción de APS debe ir dirigida a emplear medicamentos realmente eficientes y que no supongan un coste excesivo para el sistema sanitario nacional. Aunque no existen datos completos del coste de la esquizofrenia en España, se estima que los costes directos (fármacos, asistencia médica y hospitalización) oscilan entre 4.000 y 6.000 dólares/paciente/año, siendo más altos en las zonas donde los servicios intermedios (unidades de salud mental y centros de día) no están bien implementados²⁰. Parece que el mayor coste de los atípicos podría suponer una limitación para su uso generalizado en población psiquiátrica, aunque la muestra de psiquiatras analizada en este estudio utilizó preferentemente los atípicos en las patologías dentro de la indicación, pero no así en las consideradas *off-label*, donde no existieron diferencias significativas de prescripción entre típicos y atípicos.

En cuanto al número de APS prescritos, en un 21,86% de la población estudiada fue preciso emplear más de un antipsicótico. Aunque no existe un consenso claro para la asociación de APS, la realidad podría indicar que existe un grupo de población con síntomas severos, difícilmente abordables en monoterapia y con medidas farmacológicas exclusivamente, y que podrían considerarse refractarios a los tratamientos habituales²¹. En la mayoría de los estudios de patrón de prescripción se observa que la asociación de APS es una práctica frecuentemente utilizada en diferentes países. El estudio ACE en España con más de 2.000 pacientes reflejó asociación de APS en más del 39% de los casos en la asistencia pública y del 34% en la privada, con cifras similares en el estudio SOHO con más de 10.000 pacientes europeos^{23,24}.

Por otro lado, algunos padecimientos severos como la impulsividad grave, los trastornos de conducta y agitación en la demencia o los síntomas asociados a algunos trastornos de personalidad son lo suficientemente graves o de escasa frecuencia como para no poder ser nunca compatibles con la realización de ensayos clínicos al no cumplir los criterios éticos necesarios para su aprobación. Como consecuencia nunca podrían obtener indicación «administrativa». En otras ocasiones las patologías son poco frecuentes y no representan un interés comercial para ninguna industria farmacéutica hacia la consecución de su indicación por los costes que esto supondría. Resulta, por tanto, inevitable para el clínico el uso *off-label* de los APS en algunas patologías con el fin de proteger a sus pacientes y proporcionarles el alivio necesario.

Los patrones de uso pueden ser diferentes entre hombres y mujeres. Existen datos de que las dosis utilizadas en mujeres tienden a ser menores y que su patrón de efectos adversos difiere al de los hombres, ya que éstas presentan peor tolerancia a la aparición de incremento de peso, hipotensión y disfunción cognitiva (Seeman, 2004). Sin embargo, muy po-

cas veces se recogen instrucciones en las fichas técnicas referidas a estas diferencias, por lo que de nuevo el patrón de uso aceptado por la generalidad de los clínicos viene a ser la pauta de actuación en la mayoría de los casos²⁵.

CONCLUSIONES

Los APS se utilizan mayoritariamente (67,2% de los casos estudiados) para el tratamiento de entidades para las que tienen aprobada su indicación: esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, otros trastornos psicóticos y trastorno bipolar con o sin síntomas psicóticos.

La razón más frecuente de prescripción de APS es el control de síntomas psicóticos (51%) y el control de la agresividad-agitación (29%), seguidos muy de lejos por otros motivos (ninguno con frecuencia superior al 5%).

El uso de APS fuera de indicación (32,8%) se da en patologías que tienen en común la carencia de un tratamiento adecuado para ellas, debido a la ausencia en el mercado de fármacos con «autorización administrativa» que puedan aliviar esos padecimientos. Entre ellos se encuentran el retraso mental con trastorno de conducta asociado, la personalidad tipo límite (donde son frecuentes los actos impulsivos impredecibles autolesivos), la agitación psicomotriz asociada o no a demencia, el consumo perjudicial de sustancias y el trastorno obsesivo-compulsivo severo como motivos más frecuentes.

El uso *off-label* de los APS parece inevitable en algunas patologías severas con el fin de proteger a los pacientes que por sus características especiales de gravedad nunca podrían obtener la indicación «administrativa» a través de ensayos clínicos. Esta utilización se da de forma similar tanto para los APS atípicos como para los APS clásicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lublin H, Eberhard J, Levander S. Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:183-98.
2. Yen YC, Lung FW, Chong MY. Adverse effects of risperidone and haloperidol treatment in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:285-90.
3. Rosenheck R, Leslie D, Sernyak M. From clinical trials to real-world practice: use of atypical antipsychotic medication nationally in the department of veterans affairs. *Med Care* 2001; 39:302-8.
4. Bougerol T. Research in psychiatry and legislative restrictions. *Encephale* 1996;22(Spec. 1):63-8.
5. Barbui C, Ciuna A, Nose M, Patten SB, Stegagno M, Burti L, et al. Off-label and non-classical prescriptions of antipsychotic agents in ordinary in-patient practice. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:275-8.
6. Barbui C, Danese A, Guaiana G, Mapelli L, Miele L, Monzani E, Percudani M. Prescribing second-generation antipsychotics and

- the evolving standard of care in Italy. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:239-43.
7. Liperoti R, Mor V, Lapane KL, Pedone C, Gambassi G, Bernabei R. The use of atypical antipsychotics in nursing homes. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1106-12.
 8. Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 2004;161:1324-33.
 9. Weiss E, Hummer M, Koller D, Ulmer H, Fleischhacker WW. Off-label use of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:695-8.
 10. Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Lacovides A, Kaprinis G. Off-label indications for atypical antipsychotics: a systematic review. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004;3:4.
 11. Goldberg JF, Citrome L. Latest therapies for bipolar disorder. Looking beyond lithium. *Postgrad Med* 2005;117:25-6, 29-32, 35-6.
 12. Bullock R. Treatment of behavioural and psychiatric symptoms in dementia: implications of recent safety warnings. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1-10.
 13. Glick ID, Murray SR, Vasudevan P, Marder SR, Hu RJ. Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations. *J Psychiatr Res* 2001;35:187-91.
 14. Trifiro 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.
 15. Lorenzo CR, Koo J. Pimozide in dermatologic practice: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:339-49.
 16. Navarro B, Montejo AL, Martín Carrasco M. Utilidad de quetiapina en la discinesia tardía. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31:347-52.
 17. Kant R, Chalansani R, Chengappa KN, Dieringer MF. The off-label use of clozapine in adolescents with bipolar disorder, intermittent explosive disorder, or posttraumatic stress disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:57-63.
 18. Soler J, Pascual JC, Campins J, Barrachina J, Puigdemont D, Álvarez E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of dialectical behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1221-4.
 19. Hilger E, Barnas C, Kasper S. Quetiapine in the treatment of borderline personality disorder. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:42-4.
 20. Salvador-Carulla L, Haro JM, Cabases J, Madoz V, Sacristan JA, Vázquez-Barquero JL. Service utilization and costs of first-onset schizophrenia in two widely differing health service areas in North-East Spain. PSICOST Group. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:335-43.
 21. Kogut SJ, Yam F, Dufresne R. Prescribing of antipsychotic medication in a medicaid population: use of polytherapy and off-label dosages. *J Manag Care Pharm* 2005;11:17-24.
 22. Baca E, Roca M, Varela C, on behalf of the ACE Group. Treatment profile of schizophrenic outpatients in Spain. Póster presentado en el CINP, París 2004.
 23. Haro JM, Edgell ET, Novick D, Alonso J, Kennedy L, Jones PB, et al. SOHO advisory board. Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: 6-month results of the Pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:220-31.
 24. Ciudad A, Prieto L, Olivares JM, Montejo AL, Ros S, Novick D. Grupo Español del Estudio SOHO. The European schizophrenia outpatient health outcomes (SOHO) study: baseline findings of the Spanish sample. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32(4):227-35.
 25. Rijcken CA, Boelema GJ, Slooff CJ, Beuger PJ, Tanja TA, de Jong-van den Berg LT. Off-label use of antipsychotics in the community pharmacy: the sex differences. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:187-91.