

C. de las Cuevas¹
E. J. Sanz²
J. A. de la Fuente³
M. Cueto⁴

La polimedición de los pacientes psiquiátricos como alternativa a la escasez de recursos asistenciales

¹ Departamento de Psiquiatría
Universidad de La Laguna
² Departamento de Farmacología
Universidad de La Laguna

³ Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
⁴ Servicio de Atención Primaria
Servicio Canario de la Salud
Tenerife

Introducción. La polimedición con fármacos psicoactivos es una polémica práctica habitual en psiquiatría que hasta el momento presente está más basada en la experiencia que en la evidencia. El objetivo del presente estudio es valorar la prevalencia y los posibles determinantes de la polimedición de los pacientes psiquiátricos residentes en un área sanitaria con importantes carencias asistenciales.

Método. La totalidad (n = 352) de los pacientes psiquiátricos bajo tratamiento psicofarmacológico residentes en la isla de La Gomera fueron evaluados a través de una auditoría de historias clínicas y de una segunda fase que incluyó una entrevista personal con cada paciente confirmadora del consumo de los fármacos prescritos.

Resultados. El número medio de fármacos psicoactivos consumidos por paciente fue de $2,22 \pm 0,7$ (rango: 1-6). La tasa de polimedición registrada fue del 67 %, con un 34,1 % de los pacientes consumidores de dos fármacos, un 20,5 % consumidores de tres y un 12,5 % consumidores de cuatro o más fármacos psicoactivos al mismo tiempo. El análisis de regresión múltiple realizado puso de manifiesto que ninguna de las variables consideradas (edad, sexo, estado civil, nivel cultural, actividad laboral y diagnóstico) resultó ser un predictor fiable o factor de riesgo para el desarrollo de polimedición. Las benzodiazepinas fueron el fármaco más prevalente en monoterapia, mientras que los antidepresivos y los antipsicóticos fueron los más empleados en combinación. Una cuestionable alta polimedición con fármacos de la misma clase farmacológica fue puesta de manifiesto, mientras que la polimedición con fármacos de distinta clase o la auxiliar demostraron ser más adecuadas.

Conclusión. La práctica clínica psiquiátrica necesita desarrollar indicadores que permitan una polimedición adecuada de los trastornos mentales. Todavía se necesita más investigación que permita identificar a los pacientes en

riesgo de polimedición para poder minimizar los riesgos asociados a esta extendida práctica asistencial.

Palabras clave:
Polimedición. Fármacos psicoactivos. Pacientes psiquiátricos. Monoterapia.

Actas Esp Psiquiatr 2005;33(2):81-86

Polypharmacy in psychiatric patients as an alternative to limited mental health resources

Introduction. Polypharmacy with psychoactive drugs is an increasingly common and debatable contemporary practice in clinical psychiatry more probably based on experience than evidence. The objective of this study was to evaluate the prevalence and estimators of polypharmacy in psychiatric patients living in an area with very limited mental health resources.

Method. All patients (n = 352) with mental disorders receiving psychotropic medication living in La Gomera were studied through an audit of case records and a second phase confirmation strategy through personal interviews.

Results. The mean number of psychoactive drugs prescribed was 2.22 ± 0.70 (range: 1-6). The rate of polypharmacy was 67 %, with 34.1 % of patients receiving two drugs, 20.5 % receiving three drugs and 12.5 % of the patients receiving four or more psychotropic drugs at the same time. Multiple regression analysis shows that none of the variables considered (age, sex, marital status, educational level, work activity and diagnosis) had predictive value in regards to the number of psychotropic drug used. Benzodiazepines were the most prevalent drugs in single drug therapy, while antidepressants and antipsychotics were the most used in combination with other treatment. A questionably very high degree of same-class polypharmacy was observed, while multiclass, adjunctive and augmentation polypharmacy seems to be more appropriate.

Conclusion. The psychiatric clinical practice needs to develop indicators for an appropriate polypharmacy of mental disorders. More research is still needed to

Correspondencia:
Carlos de las Cuevas
Urbanización Las Cañas, 33
38208 La Laguna (Santa Cruz de Tenerife)
Correo electrónico: cuevas@ull.es

identify patients at risk of polypharmacy in order to develop interventions that minimize the risks associated to this treatment alternative.

Key words:
Polypharmacy. Psychotropic drugs. Psychiatric patients. Single drug therapy.

INTRODUCCIÓN

Aunque la mayoría de los textos científicos psiquiátricos aboga por una monoterapia psicofarmacológica en el tratamiento de los trastornos mentales¹⁻³, la utilización de asociaciones de fármacos psicoactivos es una polémica práctica habitual en psiquiatría⁴ que hasta el momento presente carece de fundamentos neurobiológicos que la sustenten^{5,6}. Tradicionalmente, la polimedición o polifarmacia ha tenido connotaciones negativas, hasta el punto que diversos autores la consideran como indicador de una pobre práctica psiquiátrica⁷. Sin embargo, el uso de diversos fármacos psicoactivos en un mismo paciente puede, en ocasiones, constituir una intervención clínica efectiva a considerar, existiendo experiencias favorables en la resolución de cuadros clínicos resistentes en la eliminación de síntomas residuales para aumentar la rapidez de acción o para evitar o contrarrestar efectos adversos de algún medicamento.

Los riesgos asociados a la polimedición de los trastornos psiquiátricos son de diversa índole. En primer lugar, la polifarmacia se asocia con un aumento del riesgo de efectos adversos e interacciones no deseadas⁸. Además, esta alternativa terapéutica conlleva regímenes de tratamiento más difíciles que dificultan la adherencia a los mismos^{9,10}. También está el hecho de que al emplear múltiples fármacos se pueden confundir los efectos de unos con los de otros, haciendo difícil que el prescriptor sea capaz de distinguir qué medicamentos ayudan al paciente y cuáles le perjudican. Por otra parte, la polimedición hace necesaria más medicación para tratar los efectos secundarios de los fármacos, lo cual contribuye al problema. Finalmente, los nuevos fármacos psiquiátricos son muy costosos y los sistemas sanitarios públicos tienen unos escasos y limitados recursos económicos que han de gestionar de la forma más eficiente posible¹¹.

Los datos disponibles en la actualidad sobre la frecuencia de uso de polimedición en psiquiatría, es decir, el uso concomitante en el mismo paciente de varios fármacos psicoactivos en el tratamiento de su trastorno psiquiátrico, son escasos y poco fiables y las opiniones sobre su utilidad y seguridad son variables^{12,13}. Para Stahl (2002)¹⁴ el uso concomitante de psicofármacos en el tratamiento de la enfermedad mental está más basado en la experiencia que en la evidencia y todavía requiere una investigación sistemática.

El objetivo del presente estudio es establecer la prevalencia de polimedición con fármacos psicoactivos, así

como sus determinantes, en el tratamiento de los pacientes con trastornos psiquiátricos en un área sanitaria remota, con unos muy escasos recursos sanitarios en materia de salud mental, donde el tratamiento con psicofármacos constituye la principal, si no la única, alternativa de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

En el presente estudio consideraremos polimedición al tratamiento farmacológico que involucra el uso de dos o más fármacos psicotropos en el tratamiento psiquiátrico del mismo paciente. Con el objetivo de valorar en mayor detalle el impacto y la conveniencia de la polimedición de los trastornos psiquiátricos hemos dividido esta modalidad de tratamiento en las cinco categorías sugeridas por la National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD)¹³, que incluyen:

- *Polimedición de la misma clase.* El uso de más de una medicación de la misma clase farmacológica (p. ej., dos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], tales como fluoxetina más paroxetina, en el mismo paciente).
- *Polimedición multiclase.* El uso de dosis terapéuticas completas de más de una medicación de diversas clases farmacológicas para el mismo grupo de síntomas (p. ej., el uso de litio junto con un antipsicótico atípico, tal como la olanzapina para el tratamiento de la manía).
- *Polimedición auxiliar.* El uso de una medicación para tratar los efectos adversos o los síntomas secundarios de otra medicación de diferente clase farmacológica (p. ej., el uso de trazodona junto con bupropión para el insomnio).
- *Polimedición de potenciación o aumento.* El uso de una medicación en una dosis inferior a la normal junto con otra medicación de diferente clase farmacológica en su dosis terapéutica completa para el mismo grupo de síntomas (p. ej., la adición de una dosis baja del haloperidol en un paciente con una respuesta parcial a la risperidona) o la adición de una medicación que no sería utilizada sola para el mismo grupo de síntomas (p. ej., la adición de litio a una persona con depresión importante que está tomando actualmente un antidepresivo).
- *Polimedición total.* La cantidad total de fármacos usados en un paciente o carga total de fármacos. La polimedición total debe incluir las medicaciones prescritas, las que el paciente toma por su cuenta, e incluso las terapias médicas alternativas.

Los diagnósticos de los pacientes fueron realizados según los criterios del capítulo V de la CIE-1015 y agrupados según las categorías principales de dicha clasificación.

Con el objetivo de facilitar la evaluación, los fármacos prescritos fueron categorizados en los grupos de psicofármacos habituales: antipsicóticos, antidepresivos, tranquilizantes (incluyendo hipnóticos, siendo los fármacos benzodiazepínicos los más empleados). El litio, los diversos anticonvulsivos, los betabloqueantes y los antiparkinsonianos fueron registrados de forma independiente.

La Gomera es una de las siete islas que conforman el archipiélago canario y constituye un área sanitaria del Servicio Canario de la Salud. La Gomera es una isla pequeña de 378 km², con una longitud máxima de 26 km y una anchura de 17 km, y su población actual es de 18.285 habitantes distribuidos en seis municipios. Los recursos sanitarios de La Gomera están integrados por un hospital de 33 camas (11 médicas, 15 quirúrgicas, 3 pediátricas y 4 obstétricas) y 4 centros de atención primaria. El personal sanitario que atiende la isla incluye 17 facultativos de diferentes especialidades y 11 médicos de atención primaria que residen en la isla. Los problemas de salud mental de los ciudadanos residentes en La Gomera son atendidos por un psiquiatra y un psicólogo que viajan una vez por semana para atender la consultas programadas (12 pacientes/día, relación primera vez/sucesiva 33 %; 30 minutos para primera vez y 20 minutos para sucesiva). En la isla no existen otros recursos para la atención de pacientes con problemas de

salud mental. Los pacientes que precisan ingreso psiquiátrico son trasladados a la Unidad de Internamiento Breve del Hospital Nuestra Señora de la Candelaria en la isla de Tenerife.

La muestra objeto de estudio estuvo constituida por la totalidad (n = 352) de los pacientes con diagnóstico psiquiátrico y bajo tratamiento psicofarmacológico residentes en el área sanitaria de La Gomera a fecha de noviembre de 2003. Los datos sobre prescripción y consumo de fármacos psicoactivos fueron obtenidos a través de una auditoría de historias clínicas y ratificados mediante entrevista personal con cada paciente.

RESULTADOS

La tabla 1 presenta la distribución de la muestra en función del sexo, edad, diagnóstico y fármacos prescritos a los pacientes. El número medio de fármacos psicoactivos prescrito y consumido por paciente fue de 2,2 (desviación estándar [DE]: 0,7; rango: 1-6). Únicamente el 33 % de los pacientes fue tratado mediante monoterapia, mientras que el 34,1 % fue tratado con dos fármacos, el 20,5 % recibió tres psicofármacos y al 12,5 % le fueron prescritos y consumían cuatro o más fármacos psicoactivos a la vez.

Tabla 1		Distribución de la muestra según el sexo, edad, diagnóstico, fármacos psicoactivos prescritos y factores de riesgo de polimedición								Valor p	Coefficiente β regresión estándar
	% de casos	Media \pm DE	1 fármaco	2 fármacos	3 fármacos	4 fármacos	5 fármacos	6 fármacos			
Sexo										0,629	-0,037
Varón	29,5	2,2 \pm 1,2	34,6 %	30,8 %	17,3 %	15,4 %	X	1,9 %			
Mujer	70,5	2,1 \pm 1,0	32,3 %	35,5 %	21,8 %	8,9 %	1,6 %	X			
Edad										0,190	-0,100
18-25 años	5,1	2,2 \pm 1,6	44,4 %	22,2 %	22,2 %	X	X	11,1 %			
25-45 años	37,5	2,4 \pm 1,2	28,8 %	27,3 %	25,8 %	15,2 %	3,0 %	X			
45-65 años	32,4	1,9 \pm 0,9	40,4 %	31,6 %	19,3 %	8,8 %	X	X			
> 65 años	25,0	2,1 \pm 1,1	27,3 %	50,0 %	13,6 %	9,1 %	X	X			
Diagnóstico										0,136	-0,114
F1	2,3	1,7 \pm 0,5	25 %	75 %	X	X	X	X			
F2	20,5	2,5 \pm 1,1	25 %	19,4 %	33,3 %	22,2 %	X	X			
F3	36,4	2,3 \pm 1,0	23,4 %	43,8 %	17,2 %	12,5 %	3,1 %	X			
F4	35,8	1,8 \pm 0,9	42,9 %	34,9 %	19 %	3,2 %	X	X			
F5	1,1	1,0	100 %	X	X	X	X	X			
F6	2,8	1,4 \pm 0,9	80 %	10 %	10 %	X	X	X			
F7	1,1	5 \pm 1,4	X	X	X	50 %	X	50 %			
Global	352	2,2 \pm 0,7	33 %	34,1 %	20,5 %	10,8 %	1,1 %	0,6 %			

DE: desviación estándar.

La polimedición con fármacos psicoactivos registró una prevalencia similar en ambos sexos y estuvo ligeramente sobrerrepresentada en los pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 25 años y en aquellos con diagnósticos incluidos en la categoría de la CIE-10 correspondiente a la esquizofrenia, los trastornos esquizotípicos y trastornos delirantes. Sin embargo, el análisis de regresión logística llevado a cabo puso de manifiesto que ninguna de las variables consideradas (sexo, edad, estado civil, nivel educacional, actividad laboral y diagnóstico) resultó ser un predictor fiable o un factor de riesgo a considerar para el desarrollo de polimedicación.

Los tranquilizantes benzodiazepínicos resultaron ser los fármacos más prescritos, siendo consumidos por más del 60 % de los pacientes (tabla 2), seguidos a continuación de los ISRS, que fueron prescritos y consumidos en el 37,5 % de los pacientes.

La medicación más prevalente en régimen de monoterapia fueron las benzodiazepinas, que registraron un valor de 10,8 %, seguidas a continuación de los antidepresivos diferentes de los ISRS y de los antidepresivos que alcanzaron en régimen de monoterapia al 6,8 % de las prescripciones.

La asociación de fármacos más frecuente fue la combinación de un antidepresivo no ISRS ni tricíclico (principalmen-

te la venlafaxina) y una benzodiazepina que alcanzó el 11,9 % de las prescripciones. La combinación de un ISRS con una benzodiazepina estuvo presente en el 11,4 % de los casos, mientras que la asociación de un ISRS con dos benzodiazepinas tuvo lugar en el 4,5 % de las prescripciones.

La polimedición multiclase, es decir, con dosis terapéuticas completas de más de una medicación de diversas clases farmacológicas, fue la más frecuente en la muestra estudiada, afectando al 42,6 % de los pacientes, mientras que la polimedicación misma clase fue puesta de manifiesto en el 19,3 % de los casos, siendo la asociación de varios fármacos benzodiazepínicos la combinación más frecuente de esta categoría. La polimedicación auxiliar estuvo presente en el 5,1 % de los casos y fue reflejo de la asociación de fármacos antipsicóticos, tanto atípicos como convencionales, y fármacos antiolinérgicos. En la muestra estudiada no su puso de manifiesto ninguna estrategia de polimedicación potenciadora.

Entre los pacientes afectos de esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y trastornos delirantes (F2, tabla 3) la prescripción de un antipsicótico atípico de forma exclusiva fue la prescripción más prevalente, registrando un 25 % de los casos. La combinación de un antipsicótico atípico, una benzodiazepina y un ISRS estuvo presente en el 11,1 % de los pacientes, mientras que la asociación de un ISRS junto a un antipsicótico atípico se puso de manifiesto en el 5,6 % de la muestra.

Entre los pacientes con diagnósticos incluidos en la categoría de los trastornos afectivos o del estado de ánimo

Tabla 2	Tratamientos prescritos en la muestra global			
	N	% de respuestas	% de pacientes	% monoterapia
Tranquilizantes	120	36,0	68,2	11,4 %
Benzodiazepinas	116	33,8	65,9	10,8 %
N.º benzodiazepinas	4	1,2	2,3	0,6 %
Antidepresivos	138	40,2	78,6	16,5 %
ISRS	66	19,2	37,5	6,3 %
Antidepresivos tricíclicos	24	7,0	13,6	3,4 %
Otros antidepresivos	48	14,0	27,3	6,8 %
Antipsicóticos	56	16,4	40,9	5,1 %
Convencionales	11	3,2	6,3	0 %
Atípicos	43	12,6	23,5	5,1 %
Depot	2	0,6	11,1	0 %
Anticonvulsivos	2	0,6	1,1	0 %
Antiparkinsonianos	11	3,2	6,3	0 %
Litio	10	2,9	5,7	0 %
Total respuestas		100,0	194,9	
Media de psicofármacos		2,2 ± 0,7 (mín, 1; máx, 6)		

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

Tabla 3	Tratamientos prescritos en los pacientes de acuerdo con su diagnóstico		
	F2	F3	F4
Tranquilizantes	46,3	67,2	81,0
Benzodiazepinas	43,5	67,2	77,8
N.º benzodiazepinas	2,8	—	3,2
Antidepresivos	50	94,5	80,3
ISRS	33,3	46,9	31,7
Antidepresivos tricíclicos	5,6	12,5	21,6
Otros antidepresivos	11,1	35,1	27,0
Antipsicóticos	114,0	16,0	—
Convencionales	25,0	1,6	—
Atípicos	86,2	14,0	—
Depot	2,8	—	—
Anticonvulsivos	8,3	15,6	—
Antiparkinsonianos	25	3,1	—
Litio	—	6,3	—
Media de psicofármacos	2,5 ± 1,1	2,3 ± 1,0	1,8 ± 0,9

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

(F3, tabla 3), la asociación de un antidepresivo ISRS y una benzodiazepina estuvo presente en el 20,3% de los pacientes, siendo la opción más frecuente, seguida a continuación de un antidepresivo no ISRS ni tricíclico y una benzodiazepina que registró un 15,6% de las prescripciones. La tercera opción más frecuente en esta categoría fue la prescripción de un antidepresivo ISRS de forma exclusiva, que se puso de manifiesto en el 10,9% de las prescripciones.

Los pacientes con diagnósticos incluidos en la categoría de trastornos neuróticos relacionados con el estrés y somatoformes (F4, tabla 3) recibieron como prescripción más frecuente un fármaco benzodiazepínico en exclusiva en el 23,8% de los casos, seguido a continuación de la prescripción de venlafaxina asociada a una benzodiazepina en el 15,9% y de un antidepresivo ISRS y una benzodiazepina en el 11,1%.

DISCUSIÓN

El origen etimológico de la palabra polifarmacia, equivalente a polimedición, deriva de las palabras griega *polus* (mucho) y *pharmakon* (fármaco o veneno), y literalmente significa muchos fármacos o alternativamente mucho veneno¹⁶. De acuerdo con Wender y Preskom (2003)¹⁷ la primera aparición de la palabra polifarmacia en la literatura médica se remonta a 1959 en el *New England Journal of Medicine*¹⁸ y en la literatura psiquiátrica a 1969 en un artículo que citaba su incidencia en un hospital psiquiátrico estatal¹⁹.

Desde entonces la gran diversidad de fármacos disponibles en el tratamiento de las enfermedades mentales, así como su mayor seguridad y probablemente las importantes presiones de la industria farmacéutica en la promoción de su prescripción, han creado nuevas oportunidades para el uso de múltiples medicamentos en el tratamiento de un paciente individual. Sin embargo, la historia de la medicina está plagada de ejemplos donde un conocimiento limitado condujo a una amplia aceptación de prácticas que con posterioridad se consideraron inapropiadas¹³. En la actualidad todavía se precisan estudios sobre la combinación de fármacos psicoactivos previos para que se puedan realizar recomendaciones clínicas al respecto.

El estudio de la polimedición en la práctica clínica psiquiátrica es inherentemente complejo. Entre otras razones cabe destacar el hecho de que la mayoría de las categorías diagnósticas en psiquiatría no han demostrado ser válidas, ya que no constituyen entidades discretas con límites naturales que las separen de otros trastornos²⁰. Además, las clasificaciones diagnósticas actuales al uso, el DSM-IV-TR²¹ y la CIE-10¹⁵, fomentan el diagnóstico de trastornos comórbidos, de forma que pudiera pensarse que una persona con tres diagnósticos diferentes podría necesitar tres tratamientos diferentes²². Por otra parte, la clasificación de los fármacos psicoactivos puede depender de su estructura farmacológica básica, de su mecanismo bioquímico de acción, de

los efectos que produce o de la intención subjetiva del prescriptor¹³. Para complicar aún más el panorama, algunos fármacos simples constituyen en sí mismos «polimedición en una pastilla»²³, ya que sus mecanismos de acción son complejos e involucran a múltiples receptores. Además, en la actualidad muchos fármacos han sido aprobados en múltiples indicaciones. Además, cada día existe una mayor disponibilidad de fármacos psicoactivos que son agresivamente promocionados por la industria farmacéutica, y la práctica clínica psiquiátrica está incorporando nuevos grupos de fármacos procedentes de otras especialidades y que se usan como psicotropos (p. ej., diversos tipos de anticonvulsivos o los betabloqueantes).

El cierre de los hospitales psiquiátricos, la menor disponibilidad efectiva de camas de agudos y una psiquiatría comunitaria con unos escasos recursos, probablemente también influyen en el desarrollo de polimedición, sobre todo de los pacientes más graves. En nuestro estudio estos factores parecen ser relevantes, ya que la inexistencia de cualquier alternativa asistencial diferente a la consulta ambulatoria semanal parece abocar a una inevitable polimedición de los trastornos mentales presentes, como lo pone de manifiesto el hecho de que las cifras de polimedición registradas son significativamente superiores a las obtenidas en otra área sanitaria de las islas canarias, como es Gran Canaria, que dispone de un desarrollo adecuado de recursos comunitarios para la atención a los problemas de salud mental²⁴.

Definir qué constituye una prescripción adecuada con fármacos psicoactivos constituye una tarea realmente compleja, ya que implica la consideración de aspectos farmacológicos, clínicos, sociales y económicos. Esta complejidad probablemente contribuye a la gran variabilidad evidenciada en el volumen y tipo de fármacos prescritos entre diferentes países dentro de una misma nación, e incluso entre los diferentes médicos de una institución^{11,25}. Algunos autores han llegado a considerar que el concepto de prescripción adecuada es casi tan abstracto como el de salud²⁶.

Mucha de la gran frecuencia observada de polimedición en nuestro estudio no tiene un fundamento científico que sustente su efectividad y seguridad. La polimedición con fármacos psicoactivos es una práctica que deriva de la experiencia clínica y que con frecuencia representa «experimentos no controlados» con un desconocido potencial tóxico. Actualmente no existen evidencias científicas que justifiquen la práctica de polimedición con fármacos de la misma clase y el alto porcentaje registrado en nuestro estudio debería ser corregido. Sin embargo, la literatura científica nos ofrece día tras día nuevas evidencias sobre un amplio número de situaciones en las que la polimedición con fármacos psicoactivos de diferentes clases, la polimedición auxiliar y las estrategias de aumento o potenciación parecen estar indicadas. No obstante, las estrategias de potenciación y auxiliar fueron poco frecuentes en nuestro estudio.

En el momento presente, la práctica clínica psiquiátrica precisa del desarrollo de indicadores que permitan una poli-

medicación adecuada de los trastornos mentales. Sin embargo, es necesario considerar que las actuales estrategias para la evaluación de los fármacos psicoactivos, basadas en ensayos clínicos controlados aleatorizados, aunque son adecuadas para comparar fármacos individuales, fallan a la hora de intentar estudiar cada potencial combinación de medicamentos, ya que este tipo de diseño trata de evitar la confusión que tiene lugar con el uso de agentes adicionales. Mientras, se hace necesaria la investigación sobre qué pacientes se encuentran en riesgo de polimedición con fármacos psicoactivos para poder desarrollar intervenciones adecuadas que permitan minimizar los riesgos asociados a esta extendida práctica asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andreasen, NC, Black DW. *Introductory textbook of psychiatry*. Washington: American Psychiatric Press, 1991.
2. Schazberg AF, Nemeroff CB. *The American Psychiatric Textbook of Psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Press, 1995.
3. Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen, P. *Oxford textbook of psychiatry*. Third edition. Oxford: Oxford University Press, 1996.
4. Welch R, Snerterse M. Combination therapy: is clinical practice leading the way. *Clin Psychiatry*, 2003;64(1):94.
5. Preskorn SH. Polypharmacy: when is it rational? *J Pract Psychiatry Behav Health* 1995;1:92-8.
6. Lewis L. Reduce polypharmacy and boost appropriate drug use. *J Am Med Dir Assoc* 2001;2(4):36-7.
7. Mason AS. Basic principles in the use of antipsychotic agents. *Hosp Community Psychiatry* 1973;24:825-9.
8. Tanaka E, Hisawa S. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with psychoactive drugs: antidepressants and antipsychotics and the cytochrome P450 system. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:7-16.
9. Muir AJ, Sanders LL, Wilkinson WE, Schmader K. Reducing medication regimen complexity: a controlled trial. *J Gen Intern Med* 2001;16:77-82.
10. Murray MD, Kroenke K. Polypharmacy and medication adherence. Small Steps on a Long Road. *J Gen Intern Med*, 2001;16(2):137-9.
11. De las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente, JA. Variations in antidepressant prescribing practice. ¿Clinical need or market influences? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:515-22.
12. Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53(1):7-11.
13. NASMHPD Medical Directors. Technical report on psychiatric polypharmacy. National Association of State Mental Health Program Directors. Alexandria, Virginia, 2001.
14. Stahl, SM. Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminence based? *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:321-2.
15. World Health Organization. *International Statistical Classification of diseases and related health problems, tenth revision*. Vol 1. Geneva: WHO, 1992.
16. Berube MS, Neely DJ, DeVinne, PB. *American Heritage Dictionary*. 2nd College ed. Boston: Houghton Mifflin Co, 1982.
17. Werder, SF, Preskorn, SH. Managing polypharmacy: walking the fine line between help and harm. *Current Psychiatry Online* 2003;2(2)
18. Friend DG. Polypharmacy: multiple-ingredient and shotgun prescriptions. *N Engl J Med* 1959;260(20):1015-8.
19. Sheppard C, Collins L, Fiorentino D, Fracchia J, Merlis S. Polypharmacy in psychiatric treatment. I. Incidence at a state hospital. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969;(12):765-74.
20. Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003;160(1): 4-12.
21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-TR*. (Fourth edition, text revision.) Washington: American Psychiatric Association, 2000.
22. Rittmannsberger H. The use of drug monotherapy in psychiatric inpatient treatment. *Progress in neuro-psycho-pharmacology and biological psychiatry* 2002;26:547-51.
23. Kapur S. Polypharmacy-in-a-Pill: a scientific advance or are we making a virtue of our necessities? *Med Gen Med* 2001;3(2).
25. De las Cuevas C, Sanz EJ. Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC Psychiatry* 2004;4:18.
25. De las Cuevas C, Sanz EJ. Do therapeutic indications of antidepressants change from one year to another? Published Online: *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2003.
26. Harris CM, Heywood PL, Clayden AD. *The Analysis of prescribing in general practice: a guide to audit and research*. London: HSMO, 1990.