

# *Estudio de utilización de psicofármacos en usuarios de la Policlínica del Hospital Vilardebó con diagnóstico de esquizofrenia (años 2006 y 2016)*

## **Autores**

### **Ismael Olmos**

Doctor en Química, Químico farmacéutico, Departamento de Farmacia. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

### **Mauricio Toledo**

Médico psiquiatra. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE. Facultad de Medicina UCLAEH.

### **Mauricio Mato**

Químico farmacéutico. Departamento de Farmacia. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

### **Gonzalo Giraldez**

Licenciado en Geografía. Departamento de Estadística del Hospital Vilardebó, ASSE. Maestrando en Universidad de Lanús (Metodología de la Investigación Científica).

### **Carina Ricciardi**

Médica psiquiatra. Policlínica Hospital Vilardebó, ASSE. Ex Prof. Adj. de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, Udelar.

### **María Alcira Frontini**

Médica psiquiatra. Policlínica Hospital Vilardebó, ASSE. Existente de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, Udelar.

Correspondencia:  
ismaelolmos@gmail.com

## **Resumen**

**El tratamiento farmacológico de demostrada eficacia en la esquizofrenia es el antipsicótico. Sin embargo, en muchas ocasiones se requiere medicación concomitante que depende de comorbilidades y efectos adversos. Se realizó un estudio cuantitativo, longitudinal, retrospectivo, considerando el año 2006 y 2016, en una población de usuarios con esquizofrenia de la Policlínica del Hospital Vilardebó, analizando los tratamientos con psicofármacos. Se diferenciaron los tratamientos según monoterapia antipsicótica y polifarmacia con 2 antipsicóticos, y polifarmacia con más de 2 antipsicóticos, antidepresivos, estabilizantes del humor, benzodiacepinas y anticolinérgicos. La población inicial en 2006 fue de 621 pacientes y 398 pacientes continuaban en tratamiento en 2016. Mantuvieron el tratamiento con antipsicóticos 377 pacientes; 184 mantuvieron benzodiacepinas; 59 se mantuvieron con anticolinérgicos; 49, con estabilizantes del humor y 47, con antidepresivos. La monoterapia antipsicótica se presentó en torno al 50 % de la población estudiada. Se deberían revisar aquellas prácticas que se infieren a partir de este estudio, como el uso prolongado de anticolinérgicos, benzodiacepinas, y polifarmacia con más de 2 antipsicóticos, que está extendida en los usuarios con esquizofrenia. El tratamiento con clozapina fue el más estable y no parece aumentar la mortalidad en estos pacientes**

## **Palabras clave**

esquizofrenia  
psicofármacos  
tratamiento  
antipsicóticos

## **Summary**

**Antipsychotics are the proved effective therapy for schizophrenia. However, on many occasions, associated drugs are required depending on comorbidities and side effects. A retrospective longitudinal quantitative study of drug prescription for 2006 and 2016 in patients with schizophrenia diagnosis was carried out in an outpatient clinic at Hospital Vilardebó. Treatments were classified as antipsychotic monotherapy, two antipsychotic drugs polypharmacy and polypharmacy with two antipsychotic drugs, antidepressants, mood stabilizers, benzodiazepines and anticholinergic drugs. Initial population in 2006 included 621 patients, 398 were still being treated in 2016. Antipsychotic drugs were still being received in 377 patients, benzodiazepines in 184, anticholinergic drugs in 59, mood stabilizers in 49, and antidepressants in 47. Antipsychotic monotherapy was 50% of the population. Those practices that can be inferred from this study, with lengthy use of anticholinergic drugs, benzodiazepines, and the use of more than 2 antipsychotic drugs in patients with schizophrenia diagnosis should be revised. Clozapine therapy was the most stable and does not seem to increase mortality.**

## **Key words**

schizophrenia  
psychopharmacologic drugs  
therapy  
antipsychotics

## Introducción

El tratamiento farmacológico de la psicosis es complejo y depende de la fase del proceso que se aborde. Si bien el tratamiento principal es el antipsicótico (ATP), en muchas ocasiones requiere de medicación concomitante, debido principalmente al tratamiento de las comorbilidades y efectos adversos. Los grupos farmacológicos más utilizados son los antidepresivos (AD), las benzodiacepinas (BDZ), los estabilizantes del humor (EH) y los anticolinérgicos (anticol.).

Los ATP son un grupo heterogéneo, y se clasifican en típicos y atípicos, siendo los aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y el perfil de seguridad las principales causas de heterogeneidad. Esto implica diferentes relaciones entre el beneficio y el riesgo en su uso. La atipia radica en la modulación del sistema serotoninérgico y dopaminérgico a diferencia de los ATP típicos (haloperidol), cuyo mecanismo de acción es fundamentalmente mediante el antagonismo del sistema dopaminérgico (D2). Teóricamente, esto confiere un mejor perfil de seguridad respecto a los síntomas extrapiramidales (SEP) o parkinsonismo farmacológico. Sin embargo, los SEP son un efecto adverso de grupo respecto a los ATP a excepción de la clozapina. También son clínicamente relevantes los efectos metabólicos (obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipemia), principalmente con los atípicos.<sup>1</sup> Un aspecto relevante y frecuente en el uso de ATP en la esquizofrenia es la polifarmacia antipsicótica (PFA). La polifarmacia se entiende como el uso de dos o más medicamentos de la misma clase química o mismas características farmacológicas; esto aumenta el riesgo de efectos adversos, interacciones farmacológicas (farmacocinéticas y farmacodinámicas), falta de cumplimiento del tratamiento, errores de medicación y aumento de los costos.<sup>2</sup> La prevalencia mundial de la PFA es variable en las diferentes regiones; el estudio de Gallego *et al.* la sitúa en 19,6 %.<sup>3</sup> Las guías clínicas con mayor consenso establecen limitaciones a

la PFA, siendo escasa la evidencia en cuanto a su eficacia y seguridad.<sup>1</sup>

El presente estudio se llevó a cabo con información de usuarios de la Policlínica del Hospital Vilardebó (H. V.). Esta policlínica forma parte de la red de 47 Equipos Comunitarios de Salud Mental (ECSM) de Uruguay, que funcionan en la esfera pública distribuidos en todo el territorio nacional.<sup>4</sup> Dicha policlínica atiende mensualmente en promedio 3000 consultas en diferentes especialidades (Psiquiatría, Psicología, Trabajo Social, Fisiatría, Odontología, entre otras).

## Objetivo general

Determinar el perfil de utilización de psicofármacos en usuarios de la Policlínica del Hospital Vilardebó con diagnóstico de esquizofrenia, comparando el año 2006 con el año 2016.

## Objetivos específicos

- Describir el comportamiento de la población a estudio en función del tipo de tratamiento utilizado en los dos años considerados.
- Caracterizar el comportamiento de la población a estudio en función del grupo farmacológico prescripto, para cada año tratado.

## Material y método

**Tipo de investigación:** descriptiva.

**Tipo de diseño:** cuantitativo, observacional, retrospectivo, poblacional con dos cortes temporales.

**Población a estudio:** usuarios de la Policlínica del H. V. con diagnóstico de esquizofrenia.

**Obtención de información:** se recabaron datos de usuarios con diagnóstico de esquizofrenia de la base de datos del sector administrativo de la Policlínica del H. V., los cuales son ingresados al programa informático

a solicitud del médico tratante. La información obtenida se cruzó con dos bases de datos de ASSE: Winfarma para 2006 y Webfarma para 2016 (ambos programas informáticos de gestión de stock de Farmacia de ASSE), sobre aquellos usuarios a los cuales se les dispensó psicofármacos entre enero y diciembre de 2006. En el caso de que existieran dispensaciones con diferentes medicamentos en el período, se tomó el dato de la última dispensación.

Las variables consideradas para el estudio fueron:

- Sexo.
- Edad/rangos etarios.
- Dispensación de psicofármacos/usuario.
- Permanencia en tratamiento según continuidad, sin datos de tratamiento o fallecimiento por cualquier causa.
- Grupo farmacológico de tratamiento, catalogado de la siguiente manera: benzodiazepinas (BDZ): alprazolam, bromazepam, clonazepam, diazepam y flunitrazepam; se incluyó también zolpidem. Como anticolinérgicos (anticol.): profenammina y biperideno. Como antidepresivos (AD): citalopram, clorimipramina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y venlafaxina. Como estabilizantes del humor (EH): ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina y litio. Los ATP fueron clorpromazina comprimidos (comp.); haloperidol comp. y depósito (depot); levomepromazina comp., pipotiazina depot, aripiprazol comp., clozapina comp., olanzapina comp., quetiapina comp., risperidona comp.
- Tratamiento según monoterapia antipsicótica (MTA), y para polifarmacia antipsicótica dos variantes (PFA): polifarmacia con 2 antipsicóticos (PFA2) y con más de 2 antipsicóticos (PFA>2), y sin ATP.
- Hospitalizaciones de usuarios en el H. V. en el período estudiado según ATP en función del tratamiento.

De los usuarios con tratamiento en 2006, se recabó información sobre dispensación en alguna dependencia de ASSE, ocurrida entre enero y diciembre de 2016. En los casos en que había más de una dispensación se tomó el

último dato existente en el programa consultado. Si no se encontraban en dicho listado, se buscaba en la base de datos de usuarios de ASSE y así se determinaba si continuaban siendo usuarios ASSE, o estaban en alguna institución de asistencia médica colectiva (IAMC) del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS), o bien si habían fallecido entre 2006 y 2016 por cualquier causa. Algunas Unidades Ejecutoras de ASSE no se encontraban en red, lo que introdujo dificultades en el acceso a la información requerida. Los pacientes de los que no fue posible recabar información se clasificaron en: traslado de su afiliación a otra IAMC, no pertenecer al padrón de ASSE (pero se desconoce su situación en el SNIS) o no se tuvo información de consumo, pero pertenece a ASSE. También se recabó información de si la población a estudio, en el período dado, había presentado alguna hospitalización en el H. V. a partir de datos de Webfarma.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias (absolutas y/o relativas); en tanto, las variables cuantitativas se presentaron con medidas de resumen y tendencia central. No obstante, la variable edad fue también considerada en función de rangos etarios que establece ASSE desde el Sistema Nacional de Información (Sinadi). En la comparación de frecuencias sobre variables cualitativas, se aplicó el test de independencia chi cuadrado, con p valor significativo <0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Excel.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del H. V. y se aseguró la confidencialidad de los datos consultados.

## Resultados

En 2006, quedaron incluidos en la población a estudio 621 usuarios (382 de sexo masculino y 239 de sexo femenino). La edad media fue 44,5 (19-79) años (tabla 1). Dos aspectos al respecto: la edad media en mujeres fue 8 puntos superior a la de los hombres (49,3 y 41,6 años, respectivamente) y más del 50 %

**Tabla 1 | Datos de usuarios esquizofrénicos de policlínica (2006)**

Sexo	n (%)
Masculino	382 (61,5)
Femenino	239 (38,5)
Edad	n (%)
Menor a 20	4 (0,6)
20 a 44	324 (52,2)
45 a 64	249 (40,1)
65 a 74	30 (4,8)
Mayor a 74	14 (2,3)

**Tabla 2 | Usuarios según dispensación y grupo farmacológico (2006)**

Cantidad de psicofármacos	n (%)
1	58 (9,3)
2	121 (19,5)
3	177 (28,5)
4	151 (24,3)
5	75 (12,1)
6	30 (4,8)
7	5 (0,8)
8	3 (0,5)
9	1 (0,2)
Grupo farmacológico	n (%)
ATP	608 (97,9)
BDZ	494 (79,5)
Anticol.	258 (41,4)
AD	134 (21,5)
EH	130 (20,9)

de los usuarios pertenecían al rango etario entre 20 a 44 años. Asimismo, el promedio de psicofármacos dispensados/persona fue 3,3 (rango 1-9), en donde un 18,4 % de los usuarios recibía 5 o más psicofármacos; a su vez, el 97,9 % (608 usuarios) estaba en tratamiento con ATP (tabla 2). La figura 1 muestra usuarios que continuaban en tratamiento en

ATP: antipsicóticos; BDZ: benzodiazepinas + zolpidem; anticol.: anticolinérgicos; AD: antidepresivos; EH: estabilizantes del humor.

**Figura 1 | Evolución de los pacientes en el período 2006-2016**

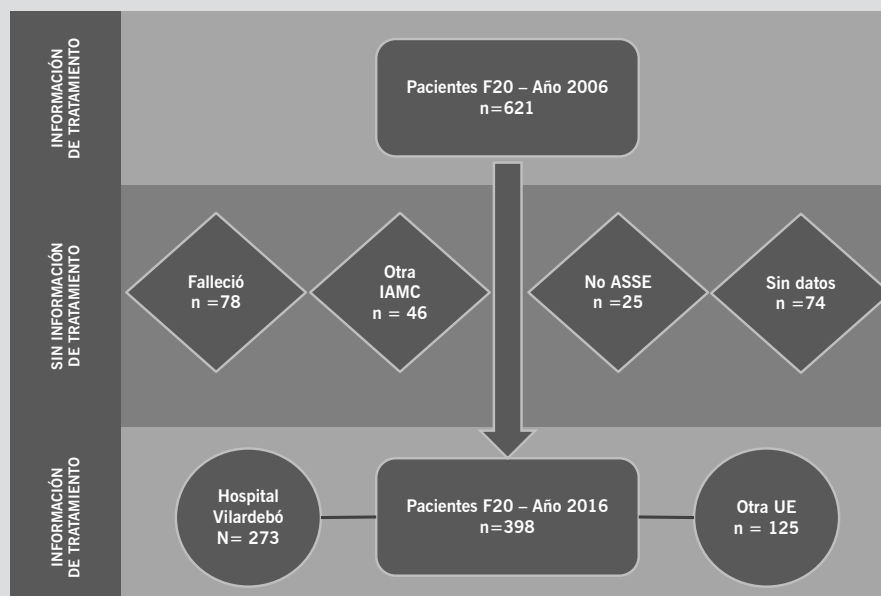


Figura 2 | Porcentaje de usuarios según grupo farmacológico (2006 y 2016)

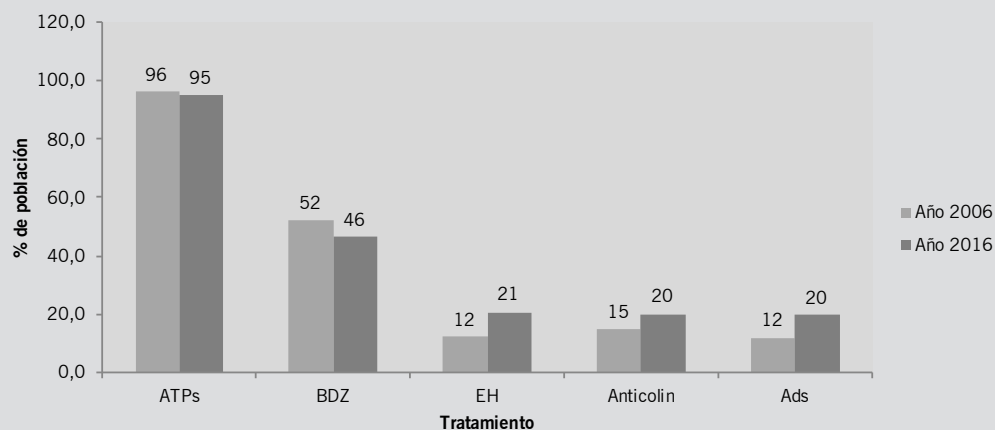
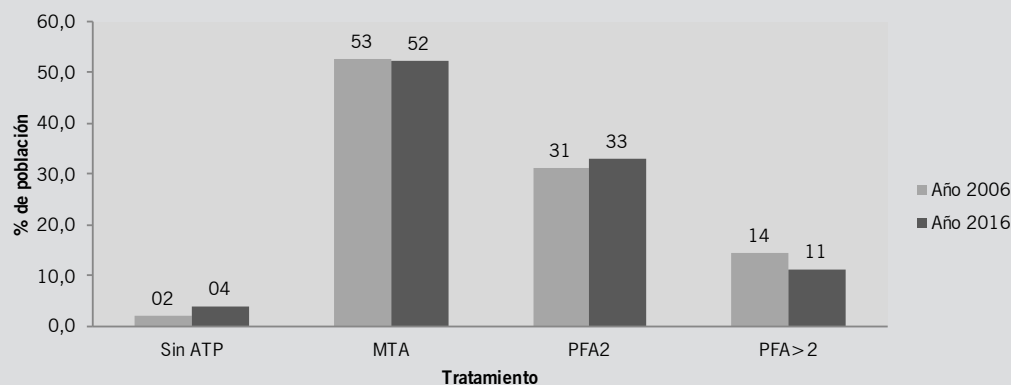


Figura 3 | Porcentaje de usuarios según tratamiento ATP (2006 y 2016)



el año 2016, que ya se encontraban en tratamiento en el 2006, obteniéndose registros de las dispensaciones de psicofármacos del 65,1 % (398); se observó que el 12,5 % (78) de los usuarios había fallecido; en tanto, no se logró información del restante 23,3 % (145 usuarios: otra IAMC 46; 25 no se conocía su afiliación, pero no estaban en ASSE; 74 sin información de consumo de ASSE). El porcentaje de usuarios según grupo farmacológico se mantuvo estable, tanto para el año 2006 como para el año 2016 para los ATP (96,2 % para 2006 y 94,7 % para 2016). El porcentaje de usuarios para el grupo de BDZ + zolpidem disminuyó levemente (52,0 % para 2006 y 46,2 % para 2016), mientras que el porcentaje

de pacientes para los grupos farmacológicos de EH, anticol. y AD aumentó alrededor de un 19 % (figura 2). Tanto para el año 2006 como para el año 2016 el porcentaje de usuarios con MTA superó levemente el 50 % y con valores muy próximos entre sí (52,5 % para 2006 y 52,3 % para 2016). En cuanto a la PFA2 y PFA>2, si bien no presentaron grandes variaciones en cuanto a proporciones, estas se dieron en sentido opuesto, aumentando en menos de 2 puntos la PFA2 y decreciendo en más de 3 puntos la PFA>2 (figura 3). De los 398 usuarios que en 2016 continuaban en tratamiento, 377 mantuvieron ATP; 184 mantuvieron BDZ; 59, anticol.; 49, EH y 47, AD (tabla 3).

Tabla 3 | Población según ATP en función del tratamiento en el período 2006 a 2016

	Tratamiento 2006	Continúa en 2016	Diferencia
ATP	383	377	-1,6%
BDZ	207	184	-11,1%
EH	82	49	-40,2 %
Anticolinérgicos	80	59	-26,3%
AD	78	47	-39,7%

Tabla 4 | Usuarios en 2006 y 2016 según grupo farmacológico

	2016			2006		
	Total	MTA	PFA	Total	MTA	PFA
ATP	n	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)
Clozapina	98	80 (81,6)	18 (18,4)	84	71 (84,5)	13 (15,5)
Olanzapina	96	39 (40,6)	57 (59,3)	87	38 (43,7)	49 (56,3)
Risperidona	83	26 (31,3)	57 (68,7)	109	49 (45,0)	60 (55,0)
Haloperidol oral	73	13 (17,8)	60 (82)	71	9 (12,6)	62 (87,3)
Pipotiazina	63	16 (25,3)	47 (74,6)	61	16 (26,2)	45 (73,8)
Levomepromazina	62	6 (9,7)	56 (90,3)	81	1 (1,2)	80 (98,8)
Quetiapina	62	9 (14,5)	53 (85,5)	5	2 (40,0)	3 (60,0)
Haloperidol depot	52	16 (30,8)	36 (69,2)	84	21 (25,0)	63 (75,0)
Tiaprida	10	1 (10,0)	9 (90,0)	21	2 (9,5)	19 (89,5)
Aripiprazol	5	0 (0)	5 (100,0)	0	0 (0)	0 (0)
Clorpromazina	1	0 (0)	1 (100,0)	37	0 (0)	37 (100,0)

En la tabla 4 se observa la variación de los tratamientos con ATP en 2006 y 2016. Se destaca un aumento en el uso de quetiapina, pasando de 5 a 62 usuarios (incremento del 1240 %). Otros ATP que incrementaron su uso fueron clozapina, pasando de 84 a 98 usuarios (13,5 % a 24,6 % en cada año respectivo) y olanzapina, utilizada en 87 usuarios en 2006 y 96 en 2016, lo que determinó un aumento de aproximadamente 10 %. Un caso particular fue el aripiprazol, que en 2006 no era utilizado y en 2016 lo recibían 5 usuarios. En

2006 dicho ATP no pertenecía al vademécum del H. V. En la misma tabla puede observarse también que tanto el haloperidol oral como la pipotiazina de depósito se mantuvieron estables en su utilización; mientras, el resto de los ATP disminuyeron en su uso, destacándose particularmente la clorpromazina, que pasó de 37 a 1 usuario (6,0 % a 0,3 % en cada año respectivo). La clozapina fue el único ATP más utilizado en MTA en ambos años considerados.

Tabla 5 | Usuarios hospitalizados en H. V. entre 2006 y 2016 en función de algún ATP

Medicamento	Usuarios en 2006	Hospitalizaciones	%
Clozapina	108	28	25.9 %
Haloperidol depot	140	48	34.3 %
Olanzapina	143	53	37.1 %
Tiaprida	37	14	37.8 %
Levomepromazina	143	55	38.5 %
Haloperidol	120	50	41.7 %
Risperidona	165	70	42.4 %
Quetiapina	7	3	42.9 %
Pipotiazina	101	46	45.5 %
Clorpromazina	31	21	67.7 %

En el caso de clozapina y la asociación con ácido valproico como EH, en 2006 un 39,2 % (33) de los usuarios presentaba esta combinación y en 2016 fue un 45,9% (45).

De todos los pacientes que estaban en tratamiento en 2006, 203 usuarios (32,6 %) presentaron alguna hospitalización en el H. V. En ese sentido, y considerando todos los tratamientos desde el inicio, quienes

recibieron clozapina en 2006 transcurrieron proporcionalmente por un menor número de hospitalizaciones (tabla 5).

La tabla 6 muestra el número de usuarios en tratamiento con ATP en 2006 y 2016 en función del tratamiento realizado. En ese sentido, los medicamentos con más usuarios en MTA fueron clozapina, risperidona, olanzapina y haloperidol (depósito y oral). De los 91

Tabla 6 | Usuarios con ATP en 2006 y 2016 en función del tipo de tratamiento

	MTA 2006 n (%)	Situación 2016					
		Continúa n (%)	Otro ATP n (%)	MTA n (%)	PFA n (%)	Sin ATP n (%)	Fallece n (%)
Clozapina	91 (100)	59 (64,8)	3 (3,3)	9 (9,9)	0 (0)	5 (5,5)	15 (16,5)
Risperidona	70 (100)	14 (20,0)	13 (18,6)	19 (27,1)	3 (4,3)	6 (8,6)	15 (21,4)
Olanzapina	67 (100)	19 (28,4)	6 (9,0)	11 (16,4)	3 (4,5)	6 (9,0)	22 (32,8)
Haloperidol depot	32 (100)	10 (31,3)	1 (3,1)	7 (21,9)	2 (6,3)	2 (6,3)	10 (31,3)
Pipotiazina MTA	24 (100)	8 (33,3)	6 (25,0)	2 (8,3)	0 (0,0)	1 (4,2)	7 (29,2)
Haloperidol oral	17 (100)	1 (5,9)	1 (5,9)	7 (41,2)	0 (0,0)	2 (11,8)	6 (35,3)
Quetiapina	4 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
Levomepromazina	4 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (75,0)
Tiapride	2 (100)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

**Tabla 7 | Para los pacientes que se encontraban fallecidos en el 2016 (N=78), test de chi cuadrado según tipo de tratamiento**

Tipo de tratamiento	Fallecido: Sí n (%)	Fallecido: No n (%)	Chi cuadrado	p
PFA	54 (18,2)	24 (8,1)	15,29	<0,0001*
BDZ	69 (14,0)	11 (8,7)	2,53	NS
Anticol.	36 (14,0)	42 (11,6)	0,78	NS
EH	15 (11,4)	63 (12,9)	0,22	NS
AD	13 (9,6)	65 (13,4)	1,43	NS

\* OR:2,06

usuarios en tratamiento con clozapina en MTA en 2006, 59 (64,8 %) se mantuvieron en 2016; de los 70 en MTA de risperidona, 14 (20 %) también continuaban en el año 2016. Para los usuarios en MTA con clozapina (5,5 %) junto a pipotiazina (4,2 %), fueron los tratamientos que tuvieron asociada menor mortalidad por cualquier causa durante el período.

En la tabla 7 se realiza la comparación para cada tratamiento farmacológico en 2006 y si el paciente falleció a datos de 2016. El OR de mortalidad por cualquier causa de MTA vs. PFA antipsicótico fue de 2,08 (IC 95 %: 1,6:4,6).

## Discusión

El presente es uno de los primeros estudios nacionales que evalúa el perfil de utilización de psicofármacos en usuarios ambulatorios portadores de esquizofrenia en dos cortes temporales separados por un período de 10 años. Un primer aspecto a considerar, más allá de las variaciones observadas, es la estabilidad de los diferentes grupos farmacológicos (figura 2), la subutilización de clozapina y la sobreutilización de quetiapina como paradigmas explicativos de diferentes perfiles de utilización y el uso de MTA o PFA. Otro aspecto a considerar es la mayor prevalencia en hombres, lo que condice con diversa bibliografía que señala un riesgo mayor en el desarrollo de esquizofrenia para el sexo masculino en comparación con el femenino.<sup>5,6</sup>

## Tratamientos con psicofármacos en el período

El uso de medicación psicotrópica concomitante con la antipsicótica es frecuente. Estudios naturalísticos han observado la prevalencia del tratamiento complementario con la prescripción de AD (15,9 %), anticol. (13,5 %), EH (13,1 %) y BZD (12,7 %).<sup>7</sup>

Si bien el uso de BZD decreció en el período (tabla 3), también indicaría sobreutilización, dado que el 79,5 % de los tratamientos la incluía. Esta práctica de uso de BDZ se halla en sintonía con estudios previos tanto de la Policlínica del H. V. como datos nacionales.<sup>8,9</sup> Tiihonen *et al.* vincularon el uso de BDZ con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con esquizofrenia tratados con ATP;<sup>10</sup> lo cual no fue corroborado en el presente estudio. Pickar *et al.* realizaron un seguimiento de pacientes con esquizofrenia durante 24 meses, y mediante escalas evaluaron la calidad de vida de los pacientes, considerando en sus resultados que la asociación de ATP y BDZ disminuye su calidad de vida.<sup>11</sup>

El uso de AD puede ser explicado por el efecto adyuvante en el tratamiento de la psicosis o para el tratamiento de la comorbilidad depresiva. Sin embargo, si bien hay un uso extendido en la clínica, no hay datos sólidos sobre el uso coadyuvante de los AD en la psicosis.<sup>7</sup>



El uso de EH se asocia a la complejidad de los cuadros clínicos y a la sintomatología afectiva. Kreyenbuhl *et al.* vinculan la terapia con EH a PFA en un 37 % y a MTA en un 27%.<sup>12</sup> Si bien esta asociación se observó para el 20 % de los pacientes, a lo largo del período se mantuvo con cierta estabilidad y se observó una disminución de la cuarta parte de los pacientes con EH. Se destaca un alto porcentaje de los pacientes en tratamiento concomitante de clozapina y ácido valproico (39,2 % en 2006 y 45,9 % en 2016). El uso combinado generalmente tiene un objetivo de «protección anticonvulsivante». Si bien es posterior a este estudio, Stahl propone en su libro *The Clozapine Handbook*, publicado en 2019, que el uso combinado de clozapina con ácido valproico debe quedar exclusivamente reservado para pacientes con un historial de epilepsia (que se estima en un 5 % de los pacientes) debido a los riesgos de aumento de peso y neutropenia por esta combinación.<sup>13</sup> En cuanto al uso de anticol., el 37,3 % de los usuarios tenía indicado este tratamiento, tanto en 2006 como en 2016. Según algunos estudios internacionales, su uso para el tratamiento o para prevenir los efectos extrapiramidales debería limitarse a los primeros meses de la farmacoterapia.<sup>14</sup>

Los principales ATP que aumentaron su uso en el período estudiado fueron los atípicos, lo cual se halla en congruencia con lo expresado por la literatura internacional. Hálfdánarson *et al.* publicaron un trabajo realizado en varios países de la Unión Europea, América y Asia entre 2004 y 2014.<sup>15</sup> Si bien encontraron asimetrías en la tendencia del uso de diferentes ATP, observaron un aumento en el uso de estos en favor de los atípicos.

De los tratamientos en MTA de los que se tienen datos en 2016, clozapina fue el tratamiento antipsicótico que más se mantuvo en el período, ya que un 65 % de los pacientes del 2006 continuaban en tratamiento al finalizar el período de estudio. Para el resto de los ATP el mantenimiento en MTA para el mismo ATP está por debajo del 35 %. Esto sugiere que, pese a los problemas de seguridad que tiene

el tratamiento con CLZ, es un tratamiento sumamente estable para los pacientes. Por otro lado, para toda la población en general, en 2016 clozapina fue claramente el tratamiento más usado en MTA (80 usuarios), seguida por olanzapina (39) y risperidona (35). Asimismo, el tratamiento con clozapina en 2016 también fue el de mayor cantidad de pacientes sumando todas las terapias (98 pacientes). Se destaca que los usuarios en tratamiento con clozapina en 2006 fueron los que menos hospitalizaciones tuvieron en el período. Se destaca que los pacientes en tratamiento con clozapina en 2006 tuvieron la menor tasa de mortalidad en el período (tabla 6), lo que es consistente con el estudio planteado por Vermeulen *et al.* en una revisión sistemática y metaanálisis (PROSPERO) en la cual encontraron una menor mortalidad por cualquier causa a favor del uso continuado de clozapina sobre otros antipsicóticos.<sup>16</sup>

Si bien el uso de la clozapina tiene un leve aumento durante este período y en esta población, si lo observamos respecto a la prevalencia de esquizofrenia resistente —se estima en al menos un tercio de los casos de esquizofrenia—<sup>17</sup> se desataca su subutilización. La evidencia disponible indica que la clozapina es más eficaz que los demás ATP en reducir la agresividad, hostilidad y la violencia, como lo demostró el estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness).<sup>18</sup> En dicho estudio se comparó la efectividad de clozapina versus olanzapina, quetiapina y risperidona. Clozapina obtuvo mejores resultados en discontinuación del tratamiento y en los valores de la escala PANSS (escala de síntomas positivos y negativos). El metaanálisis publicado por Leucht *et al.* comparó la efectividad a corto plazo de varios ATP en pacientes no refractarios al tratamiento, y clozapina demostró mejores resultados ante todos los ATP incluidos olanzapina y risperidona.<sup>19</sup> Cabe destacar que según datos internacionales la clozapina reduce la suicidabilidad, siendo las personas con esquizofrenia una población de riesgo para esta conducta.<sup>20</sup> Un metaanálisis y revisión sistemática sugiere que clozapina podría ser

más efectiva que otros ATP en estadios más tempranos del proceso psicótico, como primera o segunda línea de tratamiento.<sup>21</sup> Un reciente network metaanálisis (se realizan comparaciones directas e indirectas de los diferentes estudios incluidos) confirma la tesis de mayor heterogeneidad en los aspectos de seguridad con los diferentes ATP. Sin embargo, en los aspectos de eficacia se destaca clozapina, olanzapina y amisulpiride.<sup>22</sup> Se estima a nivel mundial que clozapina solo se usa en 1 de cada 10 pacientes que podrían beneficiarse de este medicamento. Esta «clozafobia», como la denomina Cetin,<sup>23</sup> está asociada a la elevada percepción de riesgo de efectos adversos por parte de los psiquiatras, lo que lleva a una inadecuada apreciación del análisis de la relación riesgo-beneficio. Estudios epidemiológicos realizados a nivel mundial demostraron que ninguno de los riesgos potencialmente mortales es suficiente para rechazar las ventajas del uso de clozapina en la clínica diaria.<sup>21, 22</sup>

De forma similar que lo observado en el trabajo realizado sobre los egresos hospitalarios en H. V., durante 6 meses en el año 2012,<sup>24</sup> se constata un aumento del uso de quetiapina (de 5 pacientes en 2006 a 62 en 2016), lo que demuestra que su uso está cada vez más extendido en la última década sobre todo en asociación antipsicótica, como sucede con datos reportados por otros estudios.<sup>25, 26</sup> Asimismo, en Canadá, entre 2005 y 2012, se observa un aumento en la tendencia prescriptiva de ATP atípicos, donde también se destaca el uso de quetiapina.<sup>27</sup> Dicho fármaco a nivel mundial se asocia con el uso de PFA de forma semejante a lo que sucede en este trabajo.<sup>3</sup> Continuando con esta tendencia, el estudio de consumo escandinavo demuestra también que ha aumentado su utilización en todos los países nórdicos, pero a su vez coincide con una disminución en sus dosis medias.<sup>28</sup> Una posible explicación de este aumento del uso de quetiapina a nivel mundial sería su utilización *off label* (por fuera de las indicaciones aprobadas) a dosis bajas debido a su efecto sedativo antihistamínico y una baja percepción de su riesgo. Sin embargo, esta

baja percepción del riesgo del uso de quetiapina debería ir cambiando dado los efectos metabólicos que produce y se presentan en revisiones internacionales.<sup>29</sup> Incluso la Food and Drugs Administration (FDA) solicitó al productor incluir en su prospecto un posible aumento del riesgo de hiperglicemia y diabetes en pacientes en tratamiento con quetiapina.<sup>30</sup>

En los datos registrados en 2016 tenemos la inclusión de un nuevo fármaco que en años anteriores no estaba presente en el vademécum institucional, el aripiprazol, con un uso exclusivo en PFA (5 pacientes). El aripiprazol fue incluido en el vademécum del Hospital Vilardebó en el año 2012, y su uso solo es permitido a través de una autorización de la Dirección del Hospital.

Para el 2016 el uso de clorpromazina es de solo un paciente, lo que demuestra la caída en desuso del ATP que revolucionó la psiquiatría moderna.

## Polifarmacia antipsicótica

La polifarmacia antipsicótica es uno de los secretos comunes en psiquiatría.<sup>31</sup> En la práctica clínica diaria, la polifarmacia antipsicótica sigue siendo ampliamente utilizada. La prevalencia de PFA varía ampliamente con datos publicados de 4 % a más del 50 %, según el entorno y la población de pacientes.<sup>31</sup> La PFA en nuestro estudio se muestra estable y ronda en un 45 % aproximadamente. El uso de PFA es un ejemplo característico de la brecha entre la práctica clínica diaria, guías de práctica y ensayos clínicos en esquizofrenia. Si bien hay cierto consenso en reconocer la falta de evidencia que sustente el uso de la PFA, algunos autores consideran que en ciertas circunstancias las combinaciones podrían ser beneficiosas. Un metaanálisis realizado por Galling *et al.*, que incluye un total de 2073 pacientes de 31 estudios, no encuentra mayor eficacia de PFA en comparación a MTA.<sup>32</sup> Estos datos surgen principalmente de estudios de buena calidad. Sin embargo, en estudios de menor calidad, encuentran buena respuesta

en los síntomas negativos al combinar un antagonista D2 y un agonista parcial D2. En cuanto a la tolerabilidad, encuentra mayores efectos adversos hormonales (hiperprolactinemia) con la combinación de 2 antagonistas D2. Es importante considerar que en los estudios abiertos los datos positivos podrían estar sesgados por las propias expectativas generadas del tratamiento. Los autores consideran que se precisa mayor cantidad de estudios de calidad que corroboren estos datos.

La causa de la PFA podría explicarse de manera multifactorial, donde inciden factores que van desde las características evolutivas del proceso mórbido, aspectos vinculados a la medicación, las instituciones de asistencia y los modelos de atención profesional.<sup>24</sup> En este estudio se observa una estabilidad de los tratamientos antipsicóticos: MTA 52,5 % (2006) y 52,3 % (2016); PFA 31,2 % (2006) y 32,9 % (2016); PFA > 2 14,3 % (2006) y 11,1 % (2016). Estos datos son congruentes con el estudio de prescripción de antipsicóticos al egreso hospitalario en el Hospital Vilardebó.<sup>24</sup> El tratamiento de la esquizofrenia es complejo y aún no se ha logrado un tratamiento plenamente satisfactorio.<sup>1</sup> En este contexto, en muchas ocasiones es un dilema optar por uno o dos antipsicóticos, pero en el balance del beneficio/riesgo el uso de más de 2 antipsicóticos sería irracional.<sup>24</sup>

### Riesgo de la polifarmacia

Algunos estudios plantean que la PFA se ha asociado con una mayor mortalidad en personas con esquizofrenia.<sup>33,34</sup> Otro estudio publicado destacó que el uso de más de un antipsicótico reducía la supervivencia de una cohorte de esquizofrénicos seguidos durante 10 años.<sup>35</sup> Por el contrario, otros estudios no han encontrado una asociación entre el uso de 2 ATP y mortalidad.<sup>10</sup> En este caso los pacientes que en 2006 estaban en PFA fallecieron más de los que estaban en MTA o sin ATP (OR: 2,06). Para tener conclusiones nacionales concluyentes sobre el riesgo de mortalidad por el uso de

más de un antipsicótico se debería realizar un estudio exhaustivo, teniendo en cuenta todas las variables que pueden influenciar en el resultado que en este estudio no fueron contempladas. Se debería profundizar en esta temática para conocer realmente el riesgo de la PFA en los pacientes esquizofrénicos. Se destaca que los pacientes en tratamiento con clozapina en 2006 tuvieron la menor tasa de mortalidad en el período.

### Clozapina y cumplimiento terapéutico

La valoración clínica para el inicio de clozapina debe incluir la posibilidad de cumplimiento terapéutico y la necesidad de un entorno que lo asegure; estos aspectos se han destacado en algunos trabajos como una barrera por parte de los clínicos para el inicio de clozapina.<sup>36,37</sup> Por otro lado, el monitoreo hematológico es un aspecto que puede afectar el cumplimiento terapéutico. Un trabajo en Reino Unido sobre la perspectiva de los usuarios en tratamiento con clozapina describe que un 24.2 % de estos refiere incomodidad con monitoreo regular.<sup>38</sup> Sin embargo, este mismo estudio detecta que un 86.1 % de los usuarios que reciben clozapina la calificó como de los mejores tratamientos que ha tenido, que un 87 % destaca que las ventajas superan las desventajas en su uso y que el 88.6 % expresa la preferencia de continuar con clozapina.

La clozapina también incrementa el cumplimiento al tratamiento en comparación con otros fármacos.<sup>39</sup> Por lo tanto, en la práctica clínica no necesariamente se inicia clozapina en pacientes con historia de buen cumplimiento; muchos se vuelven complacientes al estar en tratamiento con clozapina. Es mucho más probable que la familia sea continente si el paciente tiene buena evolución de su patología, y menos probable si es resistente al tratamiento y está desorganizado, delirante, hospitalizándose frecuentemente. Es decir, la continencia sociofamiliar también se modifica y mejora cuando el paciente se estabiliza con clozapina. Obviamente, en muchas ocasiones

es dilemático balancear estos aspectos al inicio del tratamiento. Sería interesante contar con servicios de atención en salud mental que garanticen un sistema de cuidados adecuados para el tratamiento de usuarios candidatos al uso de clozapina.

## Limitaciones

Este estudio tiene muchas limitaciones, ya que no se hizo un seguimiento de los pacientes, sino que se realizaron dos cortes retrospectivos de la misma población, y se analizaron exclusivamente variables poblacionales y de dispensación de medicamentos. De 145 usuarios (23,3 %) se desconoce la situación farmacológica, lo que representa un alto porcentaje de la población. Las razones fueron el traslado a otra IAMC o la ausencia de información en la base de datos de ASSE. Esta última posibilidad puede deberse a que el paciente continúa su tratamiento en una Unidad Ejecutora que no tenía el programa informático en red o el paciente no continuó en tratamiento farmacológico.

Los diagnósticos no fueron realizados en forma sistemática, sino que fueron obtenidos de los datos ingresados por administrativos a solicitud de los médicos tratantes. No se tienen datos de la evolución de la enfermedad, comorbilidades, datos demográficos, hábitos que podrían ser factores de confusión. No fue posible obtener datos de dosis de tratamiento y los motivos de cambio de fármaco. Por otro lado, son datos de un único prestador de atención en salud mental. Todo esto limita la generalización de los datos obtenidos.

Un posible sesgo que puede existir en el trabajo es el de selección, pero no contamos con datos que afirmen que alguna de las poblaciones esté, por ejemplo, en un ambiente más continente que pueda cambiar el resultado de su tratamiento farmacológico. En general la población de la Policlínica del Hospital Vilardebó tiene un seguimiento regular con poco abandono del tratamiento y varios de los usuarios poseen una familia

continente u otra institución (por ejemplo, centro de rehabilitación) que colabora en el tratamiento farmacológico. Creemos que esto se aplica para todos los pacientes más allá de su tratamiento, pero no existen datos que soporten esa información; por lo tanto, es un punto interesante para profundizar en su estudio.

## Conclusiones

En el tratamiento farmacológico de usuarios con diagnóstico de esquizofrenia, deberían revisarse algunas prácticas que surgen a partir de este estudio, como el uso prolongado de anticolinérgicos y BDZ, el uso extendido de la combinación clozapina con ácido valproico y la PFA > 2.

Los usuarios en tratamiento con clozapina durante este período de tiempo fueron los que tuvieron un régimen terapéutico más estable y, a pesar de los conocidos problemas de seguridad de este fármaco, la mortalidad de los pacientes que lo reciben no parece estar aumentada. Es importante estudiar en profundidad un posible aumento en el riesgo relativo de mortalidad en usuarios con esquizofrenia en tratamiento con PFA, ya que datos preliminares de este estudio, como algunos internacionales, así lo sugieren.

## Referencias bibliográficas

1. **Misawa F, Yasuo F, Okumura Y, Ito H.** Metabolic syndrome and antipsychotic polypharmacy. In: Ritsner Ritsner MS (ed.). Polypharmacy in psychiatry practice. Volume II. Use of polypharmacy in the “real world”. Dordrecht: Springer; 2013, pp. 145-155.
2. **Stahl SM.** Antipsychotic polypharmacy: never say never, but never say always. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(5):349-51. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01841.x

3. **Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU.** Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res.* 2012;138(1):18-28. doi: 10.1016/j.schres.2012.03.018
4. **Romano Fuzul S, Porteiro MF, Novoa MG, López Mesa G, Barrios MC, García Rampa M, et al.** Atención a la Salud Mental de la población usuaria de la Administración de los Servicios de Salud del Estado. *Rev Psiquiatr Urug.* 2018;82(1):22-42. Disponible en: <[http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2018/12/02\\_ASM\\_1.pdf](http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2018/12/02_ASM_1.pdf)>. (Consultado: ene. 2021).
5. **Leung A, Chue P.** Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101(401):3-38. doi: 10.1111/j.0065-1591.2000.0ap25.x
6. **Aleman A, Kahn RS, Selten JP.** Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(6):565-71. doi: 10.1001/archpsyc.60.6.565
7. **Schennach R, Obermeier M, Seemüller F, Krause D, Musil R, Spellmann I, et al.** Antipsychotic treatment within a naturalistic trial —How are we treating schizophrenia patients in the “real-world”? In: Ritsner MS (ed.). *Polypharmacy in Psychiatry Practice, Volume I. Multiple medication use strategies.* Dordrecht: Springer; 2013, pp. 137-156.
8. **Mato M, Toledo M, Olmos I, Frontini MA, Nan ML, Parpal F, et al.** Estudio de consumo de benzodiazepinas en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó. *Rev Psiquiatr Urug.* 2012 Disponible en: <[www.spu.org.uy/revista/oct2012/03\\_TO%202.pdf](http://www.spu.org.uy/revista/oct2012/03_TO%202.pdf)>. (Consultado: ene. 2021).
9. **Speranza N, Domínguez V, Pagano E, Artagaveytia P, Olmos I, Toledo M, et al.** Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya. *Rev Méd Urug.* 2015;31(2):112-9. Disponible en: <<https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/213>>. (Consultado: ene. 2021).
10. **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(5):476-83. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1532
11. **Pickar D, Vinik J, Bartko JJ.** Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use. *PLoS One.* 2008;3(9):e3150. doi: 10.1371/journal.pone.0003150
12. **Kreyenbuhl JA, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC.** Long-term antipsychotic polypharmacy in the VA health system: patient characteristics and treatment patterns. *Psychiatr Serv.* 2007;58(4):489-95. doi: 10.1176/ps.2007.58.4.489
13. **Meyer JM, Stahl SM.** *The Clozapine Handbook.* Nueva York: Cambridge University Press; 2019.
14. **Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N.** Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;68(1):37-49. doi: 10.1111/pcn.12088
15. **Hálfaránarson Ó, Zoëga H, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Fusté AC, et al.** International trends in antipsychotic use: a study in 16 countries, 2005-2014. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(10):1064-76. doi: 10.1016/j.euro-neuro.2017.07.001
16. **Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MP, Sutterland AL, Correll CU, de Haan L.** Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1-12.5 years. *Schizophr Bull.* 2019;45(2):315-29. doi: 10.1093/schbul/sby052
17. **Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S, et al.** Clinical guidance on the identification

- and management of treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(2):18com12123. Epub 2018. doi: 10.4088/JCP.18com12123
18. **McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al.** Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):600-10. doi: 10.1176/appi.ajp.163.4.600
  19. **Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al.** Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3. Fe de erratas en: *Lancet*. 2013;382(9896):940.
  20. **Nair B, MacCabe JH.** Making clozapine safer: current perspectives on improving its tolerability. *Future Neurol*. 2014;9(3):313-22. doi: 10.2217/fnl.14.23
  21. **Okhuijsen-Pfeifer C, Huijsman EA, Hasan A, Sommer IE, Leucht S, Kahn RS, et al.** Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(4):281-88. doi: 10.1111/acps.12954
  22. **Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al.** Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939-51. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3
  23. **Cetin M.** Clozapine: fear of prescribers of clozapine for treatment of schizophrenia. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2014;24(4):295-301. doi: 10.5455/bcp.20141223052008
  24. **Toledo M, Mato M, Olmos I, Frontini MA, Porteiro F, Labraga P, et al.** Prescripción de antipsicóticos al egreso hospitalario durante el período abril-setiembre de 2012 en el Hospital Vilardebó de Montevideo, Uruguay. *Rev Psiquiatr Urug*. 2015;79(1):29-38. Disponible en: <[http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2015/08/03\\_TO.pdf](http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2015/08/03_TO.pdf)>. (Consultado: ene. 2021).
  25. **Covell NH, Jackson CT, Evans AC, Essock SM.** Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophr Bull*. 2002;28(1):17-29. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a006920
  26. **Rupnow MF, Greenspan A, Gharabawi GM, Kosik-Gonzalez C, Zhu Y, Stahl SM.** Incidence and costs of polypharmacy: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of risperidone and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(11):2815-22. doi: 10.1185/030079907x233359
  27. **Pringsheim T, Gardner DM.** Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. *CMAJ Open*. 2014;2(4):E225-32. doi: 10.9778/cmajo.20140009
  28. **Højlund M, Pottegård A, Johnsen E, Kroken RA, Reutfors J, Munk-Jørgensen P, et al.** Trends in utilization and dosing of antipsychotic drugs in Scandinavia: Comparison of 2006 and 2016. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(7):1598-1606. doi: 10.1111/bcp.13945
  29. **Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS.** A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(6):857-63. doi: 10.4088/jcp.v65n0619
  30. Center for Drug Evaluation and Research. Agreed upon labeling slr-020, based on labeling approved for S-016 and S-017, Seroquel (quetiapine fumarate) tablets. Rockville (MD): Food and Drug Admin-

nistración; 2008, 249 pp. Disponible en: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2008/020639s037.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/020639s037.pdf)>. (Consultado: ene. 2021).

31. **Kontis D, Theochari E.** Preclinical and clinical investigation of antipsychotic polypharmacy: What is the evidence? In: Ritsner MS (ed.). *Polypharmacy in Psychiatry Practice, Volume I. Multiple medication use strategies.* Dordrecht: Springer; 2013, pp. 75-105.
32. **Galling B, Roldán A, Hagi K, Riet-schel L, Walyzada F, Zheng W, et al.** Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry.* 2017;16(1):77-89. doi: 10.1002/wps.20387
33. **Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C.** Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(12):873-79. doi: 10.1002/pds.1325
34. **Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V.** Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry.* 2006;188:122-27. doi: 10.1192/bjp.188.2.122
35. **Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A.** Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry.* 1998;173(4):325-29. doi: 10.1192/bjp.173.4.325
36. **Gee S, Vergunst F, Howes O, Taylor D.** Practitioner attitudes to clozapine initiation. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(1):16-24. doi: 10.1111/acps.12193
37. **Thien K, O'Donoghue B.** Delays and barriers to the commencement of clozapine in eligible people with a psychotic disorder: A literature review. *Early Interv Psychiatry.* 2019;13(1):18-23. doi: 10.1111/eip.12683
38. **Taylor D, Shapland L, Laverick G, Bond J, Munro J.** Clozapine —a survey of patient perceptions. *Psychiatr Bull.* 2000;24(12):450-52. doi: 10.1192/pb.24.12.450
39. **Rosenheck R, Chang S, Choe Y, Cramer J, Xu W, Thomas J, et al.** Medication continuation and compliance: a comparison of patients treated with clozapine and haloperidol. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(5):382-86. PMID: 10847315