

NEUROLEPTICOS DE DEPOSITO

Por ABEL SAGASTEGUI*

RESUMEN

Se revisa la literatura actual sobre neurolépticos de depósito, se incluye una breve historia de estos fármacos, luego se ven aspectos de la farmacocinética, consideraciones acerca del vehículo, las dosis, sus indicaciones y se pone énfasis en los efectos colaterales, sobre todo en los aspectos controversiales. Se elaboran algunas conclusiones derivadas de esta revisión.

SUMMARY

The recent knowledge on depot neuroleptics is reviewed, we make a brief history of this drugs; then we continue with pharmacokinetics, some considerations on the vehicle, doses, indications and we emphasize about side effects, specially about controversial aspects. Finally, we make conclusions from this review.

PALABRAS-CLAVES : Esquizofrenia, tratamiento, neurolépticos de depósito, tratamiento de mantenimiento, psicofarmacoterapia

KEY WORDS : Schizophrenia, treatment, depot neuroleptics, maintenance therapy, psychopharmacotherapy.

INTRODUCCION

El uso de la clorpromazina desde 1954 para el control de las psicosis, particularmente la esquizofrenia, ha permitido tratar en forma ambulatoria más de un 70% de los pacientes psicóticos internados en los hospitales psiquiátricos¹. Las fenotiazinas no sólo disminuyeron la tensión y agitación sino, lo

más importante, redujeron o eliminaron los síntomas "productivos" es decir, aquella sintomatología particularmente ligada a las delusiones y a las alucinaciones².

Sin embargo, se ha observado que luego de que estos pacientes eran dados de alta, un buen porcentaje recaía y retornaba al hospital, continuando las recaídas y reingresos. A este fenómeno se le ha llamado "Síndrome de la

* Médico Psiquiatra, I.N.S.M. "Honorio Delgado - Hideyo Noguchi"

puerta giratoria"^{1,2}, enfatizándose la observación puntual que por diversos motivos, cerca de un 48% de los pacientes deja de tomar la medicación prescrita³⁻⁶ y que el 75% de los pacientes que abandona el tratamiento recaen; además el 65% recaen en el primer año⁷⁻¹⁰. Aunque hay diversos factores en la falta de adherencia al tratamiento,^{1,2,11,12,13} entre los que destaca la presencia de efectos colaterales, se ha visto que la simplificación de los regímenes de tratamiento puede mejorar la adherencia a éstos¹.

En 1957, los Laboratorios Squibb desarrollan la flufenazina, la cual posee un grupo alcohol en una cadena lateral; este laboratorio contaba con la experiencia de tratamientos hormonales de depósito, tal como el propionato de testosterona, y deciden añadir una cadena de ácidos grasos a este grupo, logrando obtener el primer neuroléptico de depósito (ND): el enantato de flufenazina, seguido rápidamente del decanoato de flufenazina¹. El enantato de flufenazina fue introducido a los Estados Unidos en 1963; luego a Europa, siendo Inglaterra en 1966 el primer país de ese continente en comercializarlo. Luego se difundió rápidamente a otros países, en especial europeos¹⁴.

A partir de allí se desarrollaron otros medicamentos de este tipo. Así, se tienen el enantato de perfenazina, enantato de clopenthixol, decanoato de flupenthixol, undecilinato y palmitato de pipotiazina, y el decanoato de haloperidol. En nuestro país disponemos de estos dos últimos y del decanoato de flufenazina.

Se ha desarrollado además flusperilene, preparado como una solución de microcristales, que se absorbe lentamente, y tiene un periodo de aplicación semanal y penfluridol un fármaco de administración oral con una dosificación semanal.

El uso de estos fármacos se ha difundido a nivel mundial. En Europa, aproximadamente 40% de los pacientes

utilizan ND¹⁵; esto es menor en los Estados Unidos¹⁶. En nuestro país, no se tiene un conocimiento cabal de cuántos pacientes son usuarios de ND. En un trabajo realizado por CASTILLO & ESCALANTE en el INSM a H. Delgado - H. Noguchi¹⁷, se revisaron las historias clínicas de los pacientes que presentaban el diagnóstico de esquizofrenia paranoide y que habían sido atendidos durante los años 1992 y 1993. La muestra fue de 167 pacientes, (95 varones y 72 mujeres). Del total, 36 pacientes (21.5%) fueron hospitalizados; de estos, 22(61.1%) siguieron tratamiento con ND. Se estableció que el 49.1% recibió este tratamiento en algún momento, pero de ellos, sólo el 26.8% lo tuvo como base del tratamiento, y en 58.5% estuvo asociado a otro antipsicótico por vía oral. El 91.4% recibió decanoato de flufenazina y el 8.6% palmitato de pipotiazina.

Dada la importancia del tratamiento de mantenimiento y el uso que se hace de estas drogas realizamos esta revisión.

DEFINICION

Los ND se han definido como fármacos que luego de ser administrados en una dosis única logran concentraciones plasmáticas y tisulares terapéuticas de al menos una semana de duración. Luego de la inyección, el ND ideal debe lograr que la sustancia activa se libere en forma constante, tenga las menores fluctuaciones plasmáticas (mantener un nivel constante) y al mismo tiempo debe ser posible utilizarlo con intervalos de tiempo adecuado (2 a 4 semanas)¹⁴.

ESTRUCTURA QUIMICA Y FARMACOCINETICA

Los ND son ésteres de ácidos grasos; los neurolépticos tienen en su estructura un radical alcohol, el cual permite su esterificación con un ácido graso; se utilizan

ácidos grasos de cadena larga para lograr una absorción lenta. Los ácidos grasos usados suelen ser el ácido decanoico o el heptanoico, tienen 10 y 7 carbonos respectivamente^{1,14,15}. Se logró probar que ácidos grasos con una mayor cantidad de carbonos no daban mayores ventajas y se realizaron diversos estudios a fin de ver las diferencias entre éstos^{1,18-21}. También se utilizan el ácido undecanoico y el palmítico, de 11 y 14 carbonos respectivamente, que esterifican a la pipotiazina²².

Esta esterificación le otorga al ND propiedades altamente lipofílicas y mayor

solubilidad en aceite, lográndose así una lenta liberación del vehículo oleoso que se utiliza²², una vez que la sustancia es liberada, se hidroliza dentro de los tejidos en ácido graso libre y neuroléptico activo libre, 90% del cual se une a proteínas plasmáticas, la parte no unida atraviesa la barrera encefálica o es distribuida en el organismo y luego metabolizada de acuerdo al neuroléptico implicado^{14,23}. Su estado estable se alcanza usualmente luego de 2 a 3 meses de uso.

Otros aspectos de la farmacocinética se aprecian en la Tabla 1.

TABLA 1

Farmacocinética y dosis de los ND

neurolép-tico	cadena ac. graso	dosis e intervalos	nivel plasmático (ng/ml)	concent. máx.(días)	vida media(días)
Flufenazina *	decanoato	12.5-100mg 1-4 sem	0.5 - 3.0	0.3 - 1.5	6 - 9
Flufenazina	enantato	12.5-100mg 1 - 4 sem	-	2	3.5 -4.0
Haloperidol *	decanoato	25-400mg 4 sem	3.0 - 10	3 - 9	21
Flupentixol	decanoato palmitato	10-50 mg 2 - 4 sem	0.5 - 2.0	11 - 17	17
Clopentixol	decanoato	50-600mg 1 - 4 sem	0.5 - 9.0	4 - 7	19
Perfenazina	enantato	50-200mg 1 - 4 sem	2.0 - 10.0	2 - 3	3.5 - 4.5
Pipotiazina	undecilinato	2-200mg 1 - 4 sem	-	-	-
Pipotiazina *	palmitato	25-600mg 4 sem	1.1 -2.4	10	12

* Disponibles en nuestro país.

Características del vehículo

El vehículo utilizado es oleoso y debe tener la siguientes características:

- Debe ser un aceite estable, neutral en las reacciones y no contener exceso de ácido.
- No debe reaccionar con la droga activa formando productos tóxicos en su degradación.
- Biológicamente debe ser inerte y no irritante.
- Debe estar libre de propiedades antigénicas y absorberse rápidamente de los tejidos, liberándose sin dejar residuos.
- Debe ser un buen solvente o dispersarse en el medio.

- Debe tener la viscosidad que se requiera para que se libere solo lo necesario.

Todos estos principios fueron enunciados en 1943²³.

Los dos vehículos usados en la actualidad son aceites vegetales, el aceite de sésamo y el viscóleo, ambos triglicéridos. El aceite de sésamo contiene cadenas largas de ácidos grasos saturados y no saturados; en cambio, el viscóleo posee cadenas cortas de ácidos grasos saturados. Esta diferencia estructural resulta en una menor viscosidad y en una menor capacidad lipofílica del viscóleo comparado con el aceite de sésamo. Ambos aceites cumplen virtualmente todas las características listadas para un vehículo ideal. La liberación del éster dependería del coeficiente de partición aceite/agua del éster. Los estudios demuestran que el aceite de sésamo exhibe una menor degradación que el viscóleo. Consecuentemente el ND en viscóleo se libera con mayor rapidez, teniéndose una concentración máxima más temprana y de mayor valor que con el ND en aceite de sésamo, ésto lleva a un mayor riesgo de desarrollar síntomas secundarios durante la primera semana en relación al uso de ND en aceite de sésamo²³.

MECANISMOS DE ACCION

Los mecanismos de acción son los que se describen para los denominados antipsicóticos típicos. Los estudios han demostrado que el efecto antipsicótico de estos fármacos está relacionado a su capacidad de bloquear los receptores dopaminérgicos^{16,24}. El bloqueo ocurre en las estructuras mesolímbicas: núcleo accumbens, amígdala, hipocampo y corteza olfatoria. Existen dos subtipos de receptores D_2 ; el D_{2a} está unido a la proteína G que inhibe la adenilciclasa (enzima que convierte el ATP en AMP_c). El otro receptor, D_{2b} está relacionado a la proteína G que incrementa el recambio de fosfoinositol. Ambos

receptores tienen una alta afinidad por los antipsicóticos típicos y su bloqueo estaría en relación a la disminución de los síntomas positivos; pero esta capacidad está también relacionada a sus efectos colaterales que corresponden al bloqueo de estos receptores en otras áreas del cerebro: el estriado en sus núcleos caudado y putamen¹⁶.

INDICACIONES

Los estudios para evaluar los ND son principalmente de dos tipos, unos evalúan el grado de mejoría de los pacientes y el porcentaje de aquellos que responden, los otros evalúan el número de recaídas, para determinar la adherencia al tratamiento. Señalamos a continuación algunos estudios de la primera modalidad.

Diversos estudios se han desarrollado para evaluar la eficacia de estos fármacos; DEVERTEUIL *et al.*, en 1971²⁵, en un estudio abierto con 20 pacientes por un tiempo de 48 semanas utilizó enantato de flufenazina, pareado con un grupo de pacientes que recibieron tratamiento estándar, concluyendo que era efectivo, sobre todo en pacientes que tenían dificultades en la administración oral. HIRSCH *et al.*, en 1973²⁶, en un estudio a doble ciego utilizando decanoato de flufenazina(DF) y placebo con 81 pacientes, durante 8 semanas, determinando que DF fue mejor que el placebo en prevenir las recaídas. ROUTSONIS & PHOTIADIS, en 1973²⁷, realizaron un estudio entre pacientes ambulatorios y hospitalizados, utilizando enantato de flufenazina, mejorando 78% de los hospitalizados y 55% de los ambulatorios. La diferencia podría explicarse por el cumplimiento con el tratamiento en los pacientes hospitalizados.

KESKINER, en 1973²⁸, hizo un estudio de seguimiento de 6 años en 31 pacientes que recibieron enantato de flufenazina, concluyendo que eran necesarias dosis altas para el mantenimiento y que el uso de ND no elimina la necesidad de medicación

adicional oral diaria para estos pacientes. CHRISTODOULIDIS, en 1974²⁹, utilizó enantato de flufenazina a una dosis de 25 mg cada 15 días con 30 pacientes hospitalizados, con una respuesta favorable en el 60%. CHRISTODOULIDIS & FRANGOS, en 1975³⁰, evaluaron la eficacia del decanoato de flufenazina en 52 pacientes hospitalizados, a una dosis de 25mg semanales por 213 días, encontrando una mejoría en 71.2% de los pacientes. No se menciona si hubo recaídas.

QUITKIN *et al.*, en 1978³¹, realizó un estudio doble ciego, utilizó decanoato de flufenazina 12.5 a 100 mg cada 2 semanas, penfluridol 20 a 160 mg semanales o placebo en 60 pacientes durante 52 semanas. Completaron el estudio 37 pacientes; las recaídas en el grupo placebo fueron de 68%, y con los otros, 10 y 7% respectivamente. KINGROSS & CHARALAMPOUS, en 1965³², en un estudio cruzado doble ciego de 40 pacientes esquizofrénicos seguidos por tres meses compararon enantato de flufenazina con flufenazina oral, encontrando que ambos fueron igualmente efectivos. RAVARIS *et al.*, en 1965³³, en un estudio cruzado doble ciego con 39 pacientes esquizofrénicos seguidos por 6 meses, compararon enantato de flufenazina y flufenazina oral, encontrando que ambos eran efectivos en controlar síntomas conductuales. SIMON *et al.*, en 1978³⁴, en un estudio abierto, multicéntrico, de 181 pacientes esquizofrénicos seguidos por 18 meses, compararon decanoato de flufenazina, palmitato de pipotiazina y antipsicóticos estándar. No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en la efectividad el tratamiento de los síntomas psicóticos. YOUSSEF, en 1989³⁵, en un estudio retrospectivo de 5 años evaluó en 62 pacientes ambulatorios con esquizofrenia y otras psicosis el uso de decanoato de haloperidol y otros antipsicóticos; en 36 pacientes se utilizó decanoato de haloperidol y en 26 otros antipsicóticos; ocurriendo la remisión de síntomas productivos en ambos

grupos. Se tuvo menos recaídas en el grupo de ND.

En los primeros estudios apreciamos la evaluación de los ND sin compararlos con los orales, el porcentaje de respuesta es bueno, aunque uno de ellos encuentra que es necesario añadir dosis orales, esto no es reportado en otros estudios y podría explicarse por el tipo de paciente que se escogió; pues podría tratarse de pacientes refractarios al tratamiento, lo que explicaría además el uso de dosis altas. En los estudios controlados y mejor diseñados no se encuentra diferencias en la eficacia en ambos grupos de antipsicóticos. El estudio de YOUSSEF muestra menos recaídas con los ND; aunque estamos frente a un estudio retrospectivo, podríamos inferir que esto estaría en relación a la adherencia al tratamiento, tema que trataremos a continuación.

En cuanto a los estudios que evalúan las recaídas, citaremos los siguientes estudios controlados:

RIFKIN *et al.*, en 1977³⁶, en un estudio doble ciego con 73 pacientes esquizofrénicos, utilizando DF o flufenazina oral (FFZ), por un periodo de seguimiento de un año, no encontró diferencias significativas; 10.7% del grupo de FFZ recayó contra 8.7% del grupo DF. FALLOON *et al.*, en 1978³⁷, utilizaron DF contra Pimozide oral (P), en un estudio doble ciego de 44 pacientes seguidos por un año, 24% del grupo P recayó comparado con un 40% de DF, sin diferencias estadísticamente significativas. El grupo P mostró un mejor ajuste social.

En un estudio del *National Institute of Mental Health*, en 1984³⁸, que comparó FD contra FFZ en un estudio doble ciego de 214 pacientes seguidos por un año, 33% del grupo FFZ y 24% del grupo DF recayeron, sin diferencias significativas estadísticamente.

Estos estudios no demuestran superioridad de los ND en la prevención de recaídas. Teóricamente debiera existir una

ventaja que no ha sido demostrada, probablemente debido a que los pacientes que ingresan a estudios controlados tienen mayor adherencia.

Otros estudios importantes son los relacionados con pacientes que muestran bajos niveles séricos de neurolepticos orales por absorción inadecuada del fármaco³⁹. Un estudio realizado por CURRY & ADAMSON, en 1972⁴⁰, comparó clorpromazina (CPZ) oral y DF intramuscular (IM) en un estudio doble ciego. Los pacientes seleccionados fueron aquellos que mostraron niveles séricos menores durante el tratamiento con CPZ oral en relación a una dosis IM de CPZ, estos pacientes fueron separados en dos grupos pareados por sexo, edad, peso y promedio de concentración plasmática de CPZ. Diecinueve pacientes del grupo fueron tratados con DF IM y tabletas placebo, los otros 18 recibieron tabletas de CPZ e inyecciones placebo. Los pacientes fueron evaluados durante 28 días de tratamiento, los pacientes tratados con DF IM y placebo mostraron una mayor mejoría en el *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) que los del grupo CPZ-placebo, además este grupo mostró una breve mejoría hacia los 14 días y seguida por una recaída, mientras en el otro grupo la mejoría fue sostenida. Los autores explican que la superioridad del DF estaría en relación a una pobre absorción oral de CPZ debido a alteraciones en la pared intestinal; podríamos añadir que además puede estar influyendo la farmacocinética diferente de los ND que elimina el efecto de primer paso, y en este caso estaríamos frente a metabolizadores rápidos lo que explicaría el poco éxito de la vía oral.

De lo expuesto podemos concluir que las indicaciones de los ND son:

- Tratamiento de mantenimiento, ya que desconocemos la tolerancia y dosis requeridas en un paciente que utiliza antipsicóticos por primera vez; no es recomendado iniciar con ND dada su larga vida media.

- Antecedente de buena respuesta.
- Poca adherencia al tratamiento.
- Antecedente de respuesta a tratamiento parenteral y escasa o nula respuesta por vía oral.
- Ultimamente algunos autores sugieren su uso para pacientes que se sientan cómodos con una dosis mensual o quincenal y elimina la "molestia" de la toma diaria de medicación oral⁴¹.

VENTAJAS DEL USO DE ND

- Una de las principales ventajas es el control que se tiene sobre la adherencia al tratamiento, aunque como hemos visto en los estudios revisados anteriormente esto no ha podido ser probado fehacientemente. Sin embargo, al lograr asegurar el tratamiento, se logra también mantener al paciente en un estado estable lo cual favorece la conciencia de enfermedad y por ende la adherencia al tratamiento.
- Incremento de la biodisponibilidad: la administración parenteral logra eliminar el efecto del primer paso del metabolismo hepático, por lo que la oferta de droga libre al cerebro es mayor; además, es probable que al evitar este efecto, la concentración de los metabolitos en el Sistema Nervioso Central sea menor.
- Simplificación de la administración: muchas veces los pacientes tienden a mostrarse mortificados por el uso de la medicación sin considerar la necesidad del tratamiento, lo cual se minimiza al usarse un ND, creándose una mejor relación ya que si estas discusiones ocurren, sucederán sólo al aplicarse el ND, pudiendo el paciente sentirse mucho más cómodo con este régimen terapéutico.
- Menor tendencia a la polifarmacia: reduciéndose las posibilidades de

sobredosis o del abuso de otro tipo de drogas ya que la posibilidad de disponer de medicación oral es mínima. Una de las fuentes más comunes de sobredosis es la automedicación y la siguiente causa es la prescripción por parte de la misma familia^{42,15}.

DESVENTAJAS DEL USO DE ND

- Poca flexibilidad en la prescripción, ya que dada la vida media larga y duración del efecto no permite hacer variaciones en cortos períodos de tiempo, o si se presentaran efectos colaterales no será posible retirar la droga inmediatamente. Sin embargo, debemos recordar que con la medicación oral esto es relativo ya que se almacena en el tejido graso del organismo y la eliminación del fármaco y sus metabolitos toma semanas⁴².
- Efectos colaterales: es uno de los aspectos controversiales en los ND. Algunos trabajos han sugerido que habría una mayor incidencia de efectos colaterales con el uso de estos fármacos, sobre todo la presencia de depresión, síntomas extrapiramidales y disquinesia tardía. Luego nos ocuparemos con mayor detenimiento de estos aspectos.

EFFECTOS COLATERALES

Los efectos colaterales son los mismos que los reportados para los neurolépticos clásicos⁴⁴, los cuales se detallan en Tabla 2. Efectos colaterales particulares a los ND se refieren a efectos locales en el lugar de la inyección como abscesos e induraciones, los cuales están relacionados con técnicas inadecuadas de aplicación; ésto no sucede si se aplica una inyección profunda en la zona glútea, el lugar de la inyección es cambiado cada vez y se usan dosis en el rango recomendado^{15,45}. También se han descrito reacciones de hipersensibilidad al vehículo utilizado⁴⁶.

En un estudio⁴⁷ en el cual se comparó decanoato de flupentixol y decanoato de flufenazina en 100 pacientes esquizofrénicos que recibieron estos fármacos por 6 meses, se reportó caída de cabello en 42 de los pacientes en estudio.

Como mencionamos anteriormente, hay algunas controversias en relación a una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) y disquinesia tardía (DT); revisaremos algunos de los estudios realizados.

En el estudio de HIRSH *et al.*²⁶, se encontró que el grupo con medicación activa requería de mayor tratamiento con antiparkinsonianos que el placebo pero sin diferencias estadísticas significativas. Este estudio, sin embargo, es demasiado corto para darnos datos confiables; además mide el uso de medicación antiparkinsoniana y no la presencia de síntomas extrapiramidales. YOUSSEF⁴⁸ en un estudio de un año de seguimiento con 30 pacientes esquizofrénicos no encontró diferencias en los efectos secundarios con el tratamiento previo; sin embargo, éste no fue un estudio comparativo, doble ciego. ZUARDI *et al.*⁴⁹, en un estudio doble ciego de 4 meses de seguimiento con 22 pacientes esquizofrénicos comparó haloperidol oral y haloperidol decanoato y encontró en este último grupo mayor incidencia de síntomas extrapiramidales, pero no fueron persistentes. Este estudio tiene una muestra escasa y fue de corta duración. En el estudio mencionado de YOUSSEF³⁵ en pacientes con 5 años de evaluación comparando decanoato de haloperidol y otros antipsicóticos, no se encontraron efectos colaterales serios, aquí no se midieron específicamente los SEP y el estudio fue retrospectivo.

En cuanto a estudios comparativos mencionaremos un grupo de ellos que presentamos en la Tabla 3. Como podemos apreciar en esta tabla, cuatro estudios demuestran significativamente que hay una mayor incidencia de SEP; sin embargo, los estudios de CHIEN & FALLOON compararon flufenazina con clorpromazina y pimozida

respectivamente. Como sabemos, los antipsicóticos de baja potencia como la clorpromazina producen menos SEP que los antipsicóticos de alta potencia como la flufenazina⁵¹. Asimismo la pimozida pertenece a otra familia de neurolépticos. Lo ideal es comparar el ND con su correspondiente neuroléptico oral y si no lo hubiera, por lo menos con uno de la misma familia.

El estudiado HAIDER midió la severidad de SEP pero no los signos, de tal modo que podríamos inferir que la severidad puede ser mayor pero no así su incidencia y al no medir los signos, sus resultados no son confiables. Los estudios mejor diseñados no mostraron diferencias significativas en la incidencia de SEP. Debemos añadir que es difícil establecer una dosis equivalente entre la medicación oral y la de depósito, aspecto que desarrollaremos posteriormente.

La DT, que fue descrita por primera vez en 1957 en la literatura alemana, cuya prevalencia va desde el 0.5% al 70%, un rango

amplio que nos indica la diversidad de criterios para su identificación, el tipo de paciente en estudio, características del tratamiento y la época de publicación. Al respecto se ha sugerido que la medicación de depósito incrementa el riesgo de su desarrollo, pero los estudios realizados no han demostrado ésto; además, vista la dificultad para homogenizar estudios, es difícil atribuir a un fármaco una mayor incidencia. Es importante al analizar un estudio tomar en cuenta los factores mencionados. Los datos más confiables establecen una prevalencia que va del 15 al 20%; en los ancianos puede ocurrir en un 70 a 80%. La evaluación objetiva de los datos concluye que el riesgo de desarrollar DT es similar para todos los neurolépticos excepto para clozapina. El riesgo está correlacionado con una mayor exposición al fármaco, sobre todo en tiempo; no se ha podido confirmar que niveles sanguíneos elevados sean un factor de riesgo⁵².

TABLA 2

Efectos adversos de los antipsicóticos

Sistema nervioso central

Reacciones extrapiramidales; distonía aguda, acatisia, parkinsonismo

Disquinesia tardía

Somnolencia, sedación

Alteraciones cognitivas

Alteraciones en la regulación de la temperatura

Convulsiones

Síndrome neuroléptico maligno

Reacciones autonómicas; sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, constipación, hipotensión y taquicardia.

Cardiovasculares

Cambios electrocardiográficos; prolongación del intervalo QT, aplanamiento de la onda T.

Endocrinos

Galactorrea

Amenorrea

Hiperprolactinemia

Disfunción sexual

Ganancia de peso

TABLA 2

Efectos adversos de los antipsicóticos (continuación)

Dermatológicos:

Reacciones alérgicas cutáneas
Fotosensibilidad
Discoloración de piel

Oftálmicos:

Incremento de la presión ocular
Opacidad de la córnea y cristalino
Retinitis pigmentaria

Gastrointestinal:

Disminución de la motilidad gástrica
Ictericia colestásica

Respiratorio:

Disfunción faríngea y laríngea
Disquinesia y distress respiratorio

Hematológico:

Leucopenia
Agranulocitosis

*Esto es una lista parcial que enfatiza los riesgos más comunes y serios, se ha reportado también casos de muerte súbita⁵⁰.

Un estudio ideal para evaluar el impacto de los ND en los pacientes debería hacerse en un sistema doble ciego y de preferencia con pacientes sin tratamiento previo y de características similares en edad, sexo y adherencia al tratamiento. Tal estudio no se ha realizado³⁸.

DOSIS Y ESQUEMAS TERAPEUTICOS

Las dosis mínimas y máximas se aprecian en la Tabla 1. En relación las equivalencias de dosis debemos decir que éstas no han probado su validez. Los laboratorios sugieren algunas reglas de conversión; sin embargo, no existe un método adecuado para hacerlo. Lo anterior se debe a la peculiar farmacocinética, ya mencionada, de los ND. El método científico adecuado para hacerlo debe asignar aleatoriamente a pacientes similares, dosis variadas de cada medicamento y determinar cuáles dosis son

TABLA 3

Incidencia de SEP

Estudio	Incidencia de SEP (tasa depósito/oral)	p
KINGROSS & CHARALAMPOUS	1.0	NS
RAVARIS <i>et al.</i>	1.0	NS
BANKIER <i>et al.</i>	1.7	NS
HAIDER	10.0	.04
CHIEN & COLE	2.8	.04
DEL GIUDICE <i>et al.</i>	-	.06
FALLOON <i>et al.</i>	2.4	.02
GELENBERG <i>et al.</i>	1.1	NS

Adaptado de GLAZER, W.³⁸

equivalentes de acuerdo a su efectividad clínica. Un estudio con estas características no se ha realizado aún⁵³.

En la práctica, los tratamientos deben iniciarse con un neuroléptico oral a fin de

determinar la efectividad del fármaco y la tolerancia del paciente; luego, al cambiar a un ND, lo indicado es iniciar con las dosis mínimas y si es necesario se incrementará hasta obtener las dosis terapéuticas deseadas, con los menores efectos colaterales posibles.

Debe procurarse utilizar el neuroléptico derivado del oral empleado; si no lo hubiere, alguno de la misma familia.

Se han realizado estudios que establecen la posibilidad de usar dosis bajas para el tratamiento de mantenimiento, sobretodo luego del primer año⁵⁴; estas dosis pueden ser el equivalente a 6.25 - 12.5 mg de decanoato de flufenazina cada 2 semanas o 50 mg de decanoato de haloperidol cada mes.

Algunos estudios propugnan dosis menores a las usuales, tales son las propuestas de MARDER *et al.*⁵⁵, KANE *et al.*⁵⁶. MARDER *et al.* compararon 5mg y 25 mg de decanoato de flufenazina en un estudio doble ciego, apreciándose un mayor número de recaídas en el grupo de dosis bajas, sobretodo en el segundo año de tratamiento; sin embargo, estas exacerbaciones no necesitaron generalmente hospitalizaciones y fueron de menor intensidad, controlándose con pequeños ajustes de dosis; en contraste, el grupo de menos dosis tuvo menores síntomas secundarios y estuvo asociado con un menor abandono del tratamiento⁵⁵.

Estos estudios de dosis bajas también se complementan con estudios que correlacionan los efectos clínicos y el grado de ocupación de los receptores D₂. Estos estudios se han realizado en pacientes que respondieron a dosis bajas de decanoato de haloperidol. Se aprecia que luego de una semana de aplicado el fármaco, el grado de ocupación es del 73% en promedio y la concentración plasmática promedio de haloperidol 4.6 nmol/l. Luego de 4 semanas el promedio de ocupación fue de 52%, con una concentración plasmática promedio de 2.3 nmol/l. La prevención de las recaídas se mantenía a pesar de un grado bajo de ocupación, ésto estaría indicando que una

ocupación continuamente alta no es necesaria para la prevención de las recaídas⁵⁷.

INTERACCIONES

Al utilizar estos fármacos es necesario que tengamos en cuenta sus interacciones ya que su eliminación del organismo va a tomar varios meses.

En general los antipsicóticos de alta potencia presentan una mayor incidencia de SEP, y son éstos los que estan disponibles en la forma de depósito.

La carbamazepina disminuye los niveles de haloperidol hasta en un 50% y ésto ocurre probablemente con los otros antipsicóticos. El consumo de tabaco también disminuye los niveles plasmáticos de los antipsicóticos hasta en un 50%, ambos por inducción de enzimas hepáticas. La fluoxetina puede incrementar los niveles de haloperidol hasta en un 20% por inhibición de las enzimas microsomaes hepáticas. Con los antidepresivos tricíclicos (ATC), puede resultar una elevación de ambos fármacos, particularmente ATC, por inhibición mutua de las enzimas microsomaes; esta combinación, en la práctica, ha demostrado ser eficaz y bien tolerada; podría ser adecuado monitorizar los niveles séricos por lo menos al inicio del tratamiento⁵⁸.

CONCLUSIONES

1. Los ND estan indicados principalmente en tratamiento de mantenimiento de pacientes esquizofrénicos, sobretodo en aquéllos con baja adherencia al tratamiento.
 2. La incidencia de efectos colaterales es similar entre los ND y los usados por vía oral.
 3. Luego del primer año de tratamineto parecería adecuado disminuir las dosis hasta en un 50%.
 4. Debemos tener en cuenta las interacciones farmacológicas al momento de decidir utilizar ND.
- Agradecimiento: A los Drs. Javier Mariátegui y Guido Mazzotti.

BIBLIOGRAFIA

1. LARACH, V. & LOPEZ, L. (1981): "Organización de la Clínica de Neurolépticos de Depósito del Hospital Psiquiátrico", *Rev Ch. Neuro-psiq.*, 19:55-62.- 2. SIMPSON, G. (1984): "A brief history of depot neuroleptics", *J Clin Psychiat.*, 45:3-4.- 3. VAN PUTTEN, T. (1974): "Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs?", *Arch Gen Psychiat.*, 31:67-72.- 4. WILSON, J. & ENOCH, M. (1967): "Estimation of drug rejection by schizophrenic in-patients", *Brit J Psychiat.*, 113:209-211.- 5. HARE, E. & WILLCOX, D. (1967): "Do psychiatry outpatients take their pills?", *Brit Med J*, 2:1435-1439.- 6. WILLCOX, D. *et al.* (1965): "Do psychiatry outpatients take their drugs?", *Brit Med J*, 2:790-792.- 7. CAFFEY, E.M. *et al.* (1964): "Discontinuation or reduction of chemotherapy in chronic schizophrenics", *J Chronic Dis*, A:347.- 8. DAVIS, M.J. (1975): "Maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia", *Am J Psychiat*, 132:1237-1245.- 9. HOGARTY, G. & ULRICH, F. (1977): "Temporal effects of drugs and placebo in delaying relapse in schizophrenic outpatients", *Arch Gen Psychiat*, 34:297-301.- 10. LARACH, V. & OSORIO, R. (1988): "Evaluación de la relación costo-beneficio del programa "Clínica de neurolépticos de depósito", *Rev Psiquiat Chile*, V:29-47.- 11. KANE, J. (1984), "The use of depot neuroleptics: Clinical experience in the United States", *J Clin Psychiat*, 45:5-12.- 12. DENCKER, S.J. *et al.* (1986), "Schizophrenic relapse after drug withdrawal is predictable", *Acta Psychiat Scand.*, 73:181-185.- 13. DENCKER, S.J. (1981): "The need for long-term neuroleptic treatment in schizophrenia", *Acta Psychiat Scand Supplem.*, 63:29-40.- 14. KNUDSEN, P. (1985): "Chemotherapy with neuroleptics", *Acta Psychiat Scand Suppl.*, 64:51-75.- 15. DENCKER S.J. (1984): "The risk/benefit ratio of depot neuroleptics: A scandinavian perspective", *J Clin Psychiat*, 45:22-27.- 16. MARDER, S.R. *et al.* (1993): "Schizophrenia", *Psychiat Clin NA*, 16:567-588.- 17. CASTILLO, A. & ESCALANTE, M. (1995): "Uso de medicación de depósito en pacientes con esquizofrenia paranoide", *Anales Salud Mental*, XI:79-83.- 18. GOODMAN, A., RALL, T., NIES, A. & TAYLOR, P. (1991): "Bases farmacológicas de la terapéutica". Editorial Panamericana. Buenos Aires.- 19. VAN PRAAG, H. & DOLS, L. (1983): "Fluphenazine enanthate and fluphenazine decanoate: A comparison of their duration of action and motor side effects", *Am J Psychiat*, 135:1539-1542.- 20. KNUDSEN P. *et al.* (1985): "Perphenazine decanoate vs. perphenazine enanthate: Efficacia and side effects in 6 week double-blind, comparative study of drug monitored psychotic patients", *Acta Psychiat Scand Suppl.*, 64:15-26.- 21. ALBERT, J. *et al.* (1980): "Long term double blind evaluation of pipotiazina palmitate and fluphenazine enanthate", *Curr Ther Res Clin Exp.*, 27:897-907.- 22. JULOU, L. *et al.* (1973): "Pharmacological study of pipotiazine and its undecylenic and palmitic esters", *Acta Psychiat Scand Suppl.*, 241:9-30.- 23. KNUDSEN, P. *et al.* (1985): "Pharmacokinetic implications of different oil vehicles used in depot neuroleptic treatment", *Acta Psychiat Scand Suppl.*, 64:7-10.- 24. KAPLAN, H., SADOCK, B., GREBB, J. (1994): "Dopamina receptor antagonists (antipsychotics)". En: *Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences Clinical Psychiatry*. Seventh Edition; 940-960.- 25. DEVERTEUIL, R. *et al.* (1971): "Fluphenazine enanthate in the treatment of chronic psychotic patients: a control study", *Int Z Klin Pharmakol Ther Toxikol.*, 4:219-222.- 26. HIRSCH, S.R. (1973): "Outpatients maintenance of chronic schizophrenic patients with long-acting fluphenazine: double-blind placebo trial", *Br Med J*, 1:633-637.- 27. ROUNTONIS, K.G., PHOTIADIS, H. (1973): "Use of fluphenazine enanthate in psychotic patients", *Curr Ther Res*, 15:92-96.- 28. KESKINER, A. (1973): "Long-term follow-up of fluphenazine enanthate treatment", *Curr Ther Res*, 15:305-313.- 29. CHRISTODOULIDIS, H. (1974): "Clinical observations on the use of a long-acting phenothiazine in chronic schizophrenics", *Curr Ther Res Clin Exp.*, 16:311-315.- 30. CHRISTODOULIDIS, H. & FRANGOS, H. (1975): "Clinical experience with fluphenazine decanoate in the treatment of patients with long-standing chronic schizophrenia", *Curr Ther Res Clin Exp.*, 18:193-198.- 31. QUITKIN, F. *et al.* (1978): "Long acting oral vs. injectable antipsychotic drugs in schizophrenics. A one year double blind comparison in multiple episode schizophrenics", *Arch Gen Psychiat*, 35:889-892.- 32. KINGROSS, J. & CHARALAMPOUS, K. (1965): "A controlled study of a very long-acting phenothiazine preparation", *Int J Neuropsychiat*, 1:66-70.- 33. RAVARIS, C.L. *et al.* (1965): "A controlled study of fluphenazine enanthate in chronic schizophrenic patients", *Dis Nerv Syst*, 26:33-39.- 34. SIMON, P. *et al.* (1978): "Standard and long-acting depot neuroleptics in chronic schizophrenics: An 18-month open multicentric study", *Arch Gen Psychiat*, 35:893-897.- 35.

- YOUSSEF, H. (1989), "Five year follow-up study of chronic schizophrenics and other psychotics treated in the community: depot haloperidol decanoate vs. other neuroleptics", *Adv Ther*, 6:185-195.- 36. RIFKIN, A. *et al.* (1977): "Fluphenazine decanoate, fluphenazine hydrochloride given orally, and placebo in remitted schizophrenics", *Arch Gen Psychiat*, 34:43-47.- 37. FALLOON, I., *et al.* (1978): "A comparative controlled trial of pimozide and fluphenazine decanoate in the continuation therapy of schizophrenia", *Psychol Med*, 8:59-70.- 38. GLAZER, W. (1984): "Depot fluphenazine: risk/benefit ratio", *J Clin Psychiat*, 45:28-35.- 39. LARRY, E., *et al.* (1984): "Future of depot neuroleptic therapy: pharmacokinetics and pharmacodynamic approaches" *J Clin Psychiat*, 45:50-59.- 40. CURRY, S. & ADAMSON, L. (1972): "Double blind trial of fluphenazine decanoate", *Lancet*, 2:543-544.- 41. KAPLAN, H. & SADOCK, B. (1995): "Schizophrenia" en "*Comprehensive textbook of psychiatry VI*", 6th edition, 889-1018.- 42. JOHNSON, D. (1984): "Observations on the use of long acting depot neuroleptic injections in the maintenance therapy of schizophrenia", *J Clin Psychiat*, 45:13-21.- 44. KANE (1985): "Antipsychotic drug side effects: their relationship to dose", *J Clin Psychiat*, 46:16-21.- 45. MAHARAJ, K., *et al.* (1995): "Haloperidol decanoate: injection site reactions", *J Clin Psychiat*, 56:172-173.- 46. AHMED, S. & THOMPSON, C. (1985): "Acute allergic reactions to depot neuroleptics drugs", *Br Med J*, 291:450.- 47. SHOOKA, A., *et al.* (1993): "Adverse effects of two long acting depot antipsychotics drugs", *Drug Invest*, 6:110-113.- 48. YOUSSEF, H. (1982): "One year study of haloperidol decanoate in schizophrenic patients", *Curr Ther Res*, 31:976-981.- 49. ZUARDI, A. *et al.* (1983): "Double blind comparison between two forms of haloperidol oral preparations and new depot decanoate in the maintenance of schizophrenic inpatients", *Curr Ther Res*, 34:253-261.- 50. KANE, J. (1996): "Schizophrenia", *New Engl J Med*, 334:34-41.- 51. CASEY, D. (1994): "Motor and mental aspects of acute extrapyramidal syndromes", *Acta Psychiat Scand Suppl*, 89:14-20.- 52. CASEY, D. (1993): "Neuroleptic induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia", *Psychiat Clin North Am*, 16:589-607.- 53. RIFKIN, A. (1993): "Pharmacological strategies in the treatment of schizophrenia", *Psychiat Clin North Am*, 16:351-363.- 54. JOHNSON, D. (1985): "Antipsychotic medication: clinical guidelines for maintenance therapy", *J Clin Psychiat*, 46: 6-15.- 55. MARDER, S. *et al.* (1987): "Low and conventional dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate: two years outcome", *Arch Gen Psychiat*, 44:518-521.- 56. KANE, J. *et al.* (1983): "Low doses neuroleptic treatment of outpatients schizophrenics: I. Preliminary results for relapse rates", *Arch Gen Psychiat*, 40:893-896.- 57. NYBERG, S. *et al.* (1995): "D₂ dopamine receptor occupancy during low dose treatment with haloperidol decanoate", *Am J Psychiat*, 152:173-178.- 58. CALLAHAN, A. *et al.* (1993): "Drug interactions in psychopharmacology", *Psychiat Clin North Am*, 16:647-671.