

Uso de neurolépticos de depósito y rehospitalizaciones en pacientes esquizofrénicos

CAROLINA GALLEGOS*

RESUMEN

El propósito del presente estudio fue determinar si el uso de neurolépticos de depósito (ND) están significativamente asociados con una disminución de rehospitalizaciones en pacientes esquizofrénicos de pabellones de agudos del Hospital Víctor Larco Herrera, entre julio de 1996 y junio de 1999. Se revisó un total de 336 historias clínicas de pacientes de las cuales se seleccionó 40 que empleaban ND y 34 sirvieron como grupo control. Las variables consideradas fueron: edad, sexo, tiempo de enfermedad, tiempo de uso de ND y antipsicótico oral (APO), tiempo entre una y otra hospitalización (interingreso), número de hospitalizaciones, control médico, efectos colaterales, tipo de ND y APO y fármacos asociados al uso de ND. Se encontró, en promedio, que el tiempo de enfermedad fue $10,9 \pm 7,53$ años; el tiempo de tratamiento $18,2 \pm 6,87$ meses; el tiempo interingreso $19,8 \pm 7,07$ meses; que los efectos colaterales se presentaron en 14 (35%) pacientes; los pacientes que acudieron al control médico fueron 37 (97,5%); 4 pacientes (10%) presentaron una sola hospitalización posterior al uso de ND. Se concluye que los pacientes que emplearon ND durante el tiempo del estudio tuvieron menos hospitalizaciones que los pacientes del grupo control. Por ello consideramos que el empleo de neurolépticos de depósito debiera ser una alternativa de tratamiento de uso más frecuente en pacientes esquizofrénicos para disminuir las rehospitalizaciones.

Palabras clave: esquizofrenia, neurolépticos de depósito, rehospitalización.

SUMMARY

The purpose of this study was to establish the use of depot neuroleptics (ND) are associated with significantly fewer rehospitalizations in patients with schizophrenia at the Víctor Larco Herrera Hospital between July 1996 to June of 1999. It was reviewed 336 patients histories clinics, 40 patients re-

ceived depot neuroleptics and 34 patients were the control group. We considered the follows factors: gender, age, time of illness, time of oral antipsychotic (APO), time between each hospitalization, number of hospitalizations, medical control; side effects, type of ND/APO and adjunctive drugs to ND. Results: The illness time had an average of $10,9 \pm 7,5$ years, the time had of treatment. $18,2 \pm 6,87$ months, time of interhospitalization $19,8 \pm 7,07$ months; 14 patients had side effects; 37 patients (97,5%) with medical control; 4 patients (10%) had only one rehospitalization after to use of ND. Conclusions: The patients with ND in this study were associated with significantly fewer rehospitalizations that the patients of the control group. Therefore in our opinion the treatment with ND should be considered as an alternative of more frequently use in patients with schizophrenia in facilitating rehospitalization prevention.

Key words: Schizophrenia, depot neuroleptics, rehospitalization.

INTRODUCCIÓN

Son considerados neurolépticos de depósito (ND) aquellos fármacos que después de ser aplicados en una dosis única logran concentraciones plasmáticas y tisulares terapéuticas de al menos una semana de duración. El ND deberá mantener un nivel constante y al mismo tiempo ser posible utilizarlo con intervalos adecuados (2 a 4 semanas)¹. En el Perú contamos con el decanoato de flufenazina, palmitato de pipotiazina, decanoato de haloperidol y el decanoato de zuclopentixol, de reciente introducción. Los ND tienen el mismo mecanismo de acción que los llamados antipsicóticos típicos, es decir, el bloqueo de receptores dopaminérgicos [D₂]^{2,3}. Este bloqueo se da a nivel de las estructuras mesolímbicas, núcleo accumbens, amígdala, hipocampo y corteza olfatoria. Los receptores D₂ tienen alta afinidad por los antipsicóticos típicos y su bloqueo estaría en relación a la disminución

* Médico Residente III, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Hospital Víctor Larco Herrera

de los síntomas positivos y, a la vez, con los efectos colaterales por su acción a nivel de los receptores de los núcleos caudado y putamen⁴.

Se ha sugerido que el tratamiento temprano con ND reduce la morbilidad en pacientes con esquizofrenia. Muchos de estos pacientes deben ser mantenidos con tratamiento antipsicótico por períodos prolongados. La recaída psicótica constituye un problema importante porque se asocia con la posibilidad de que el paciente se dañe a sí mismo o a los demás, alterando la vida del paciente y de su familia y motivando su hospitalización con los costos psicosociales y financieros asociados⁵.

Aunque han sido discutido ampliamente, los ND están asociados con una significativa disminución de recaídas y rehospitalizaciones. Cuando se compara los datos de ensayos individuales y metaanálisis, los hallazgos están predominantemente a favor de los ND. Sin embargo, en el nivel mundial, menos del 20% de pacientes esquizofrénicos reciben estos medicamentos. La mayor ventaja de los ND sobre los APO es la mayor aceptación del tratamiento. La discontinuación del tratamiento vía oral es muy común entre los pacientes esquizofrénicos y, por tanto, una causa frecuente de recaída⁶.

MATERIAL Y MÉTODOS

La selección de los pacientes se hizo a través de la revisión de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que ingresaron a los pabellones 2, 3, 6 y 9 del Hospital Víctor Larco Herrera (HVLH) en el período de julio de 1996 a junio de 1997. Estos pabellones son considerados de agudos porque el tiempo promedio de estancia hospitalaria es de 45 días. Se encontró 336 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y se seleccionó como grupo de estudio a 40 de ellos que fueron los que al salir de alta continuaron su tratamiento con ND. Para el grupo control se escogió 34 pacientes. Una vez obtenida esta selección. Se realizó un seguimiento de los pacientes de ambos grupos de julio de 1997 a junio de 1999.

Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes sólo con diagnóstico de esquizofrenia; 2) pacientes con ND, APO o ambos en dosis mínimas terapéuticas; 3) se consideró aquellos que emplearon benzodiazepinas, antiparkinsonianos y anticonvulsivantes; 4) haber continuado el tratamiento con ND por lo menos 6 meses después del alta.

Los criterios de exclusión fueron: 1) pacientes que tenían otro diagnóstico asociado: trastorno esquizoafectivo, consumo de drogas, retardo mental y trastorno orgánico; 2) pacientes que no acudieron al control médico en la institución al salir de alta; 3) pacientes que recibieron tratamiento con carbonato de litio y antipsicóticos atípicos.

Definición de términos

Neuroléptico de depósito

Aquel fármaco antipsicótico que después de ser aplicados en dosis única logra concentraciones plasmáticas y tisulares terapéuticas de al menos una semana de duración.

Rehospitalización

Reinternado al HVLH.

Efectos colaterales

Aquellos en los que se describían síntomas extrapiramidales o se empleó antiparkinsonianos.

Control médico

Aquellos pacientes que acudieron a la consulta externa del HVLH luego del alta.

Tiempo interingreso

Se refiere al tiempo transcurrido entre el alta y la rehospitalización.

Instrumentos

El diseño del presente estudio fue descriptivo, comparativo, retrospectivo y longitudinal. La fuente de datos se obtuvo del registro de ingresos proporcionado por el Departamento de Estadística del HVLH. Este registro sirvió de base para la selección de historias clínicas. Los datos de los pacientes que reunieron los criterios de inclusión fueron consignados en una ficha en la que se consideraron las siguientes variables: edad, sexo, tiempo de enfermedad (TE) en años, tiempo de uso de ND (TND) en meses, tiempo interingreso (TI) en meses, tipo de ND, dosis e intervalo de ND, control médico, número total de hospitalizaciones (NTH), número de hospitalizaciones posteriores al uso de ND (NHP), efectos colaterales (SEP).

Para el grupo control se consideró pacientes con diagnóstico de esquizofrenia sin otro diagnóstico asociado que emplearon APO y en quienes se consideró las mismas variables que para el grupo de estudio.

Análisis estadístico

Una vez obtenidos los datos se analizó las siguientes variables:

1. Cuantitativas: edad, tiempo de enfermedad, tiempo de uso de ND/APO, tiempo interingreso, dosis e intervalo de ND/APO, número de hospitalizaciones.
2. Cualitativas: sexo, tipo de ND/APO, control médico (CM), efectos colaterales, fármacos asociados.

Para determinar la distribución de la población por sexo, ND, dosis-intervalo ND, se empleó promedios simples expresados en porcentajes.

Para el análisis de las variables edad, TE, TND/APO, TI, NTH y NHP de ambos grupos, se procedió en primer lugar a determinar la media aritmética de cada una de ellas para el grupo de estudio y el de control. Luego se calculó la desviación estándar (DE) para posteriormente obtener el error estándar. Con estos datos, se procedió a determinar el error estándar de la diferencia de los promedios entre los valores del grupo de estudio y los del grupo control. Finalmente, se obtuvo la relación entre la diferencia de promedios y el error estándar de la diferencia de los promedios. Con este resultado obtuvimos la significación estadística para un $p > 0,05$.

La significación estadística de las variables SEP y CM se realizó con el método de chi-cuadrado, que corresponde para $p = 0,05$ un valor de 3,841, siendo significativo un resultado mayor que éste.

RESULTADOS

Se consideró para el grupo de estudio (GE) 40 pacientes y para el grupo control (GC) 34 pacientes.

En el GE, el sexo femenino representó el 57,5% (23 pacientes) y el masculino 42,5% (17 pacientes). En el GC, el sexo femenino representó el 52,9% (18 pacientes) y el masculino 47,1% (16 pacientes). La edad promedio del GE fue de $33,3 \pm 7,8$ años teniendo el 67,5% entre 21 a 35 años. La edad mínima fue 21 años y la máxima 60 años. En el GC, la edad promedio fue de $36,5 \pm 8,3$ años. El 70,6% estuvo entre los 20 a 37 años con una edad mínima de 20 años y una máxima de 56 años.

En cuanto a la variable tipo de ND encontramos: decanoato de flufenazina (DF) fue empleado por 23 pacientes (57,5%); el decanoato de haloperidol (DH) por nueve pacientes (22,5%); el palmitato de pipotiazina (PP) por cinco pacientes (12,5%) y, además, tres pacientes emplearon alternativamente DF/DH.

La dosis de ND promedio fue de 23,9 mg para el DF, de 79,2 mg para el DH y de 40 mg para el PP.

El intervalo entre cada dosis fue en promedio 3,5 semanas para el DF; de 2,2 semanas para el DH y de 3,8 semanas para los que recibieron PP.

El tiempo de enfermedad en promedio en el GE fue $10,98 \pm 7,53$ años y en el GC $11,66 \pm 7,85$ años.

El tiempo de tratamiento para los que emplearon ND fue de $18,2 \pm 6,87$ meses y para los que emplearon APO fue de $11,3 \pm 8,45$ meses.

El tiempo interingreso en el GE fue de $19,8 \pm 7,07$ meses y en el GC de $12,9 \pm 8,38$ meses.

Los efectos colaterales en el GE se presentaron en 14 pacientes (35%) y en el GC en 23 pacientes (67,6%).

En lo referente a CM, en los pacientes del GE, se encontró que 37 (97,5%) acudieron a consulta externa de manera regular y en el GC 19 (55,8%). El NTH, el GE fue $2,2 \pm 1,35$ y para el GC $2,0 \pm 1,36$. En relación al NHP al inicio del tratamiento especificado, cuatro pacientes (10%) del GE tuvieron una hospitalización posterior mientras que en el GC, 12 pacientes (72,3%) tuvieron hospitalizaciones posteriores (ocho con una hospitalización, dos con dos y dos con tres).

La significancia estadística para el tiempo de tratamiento ND/APO fue $dp = 3,79$ a favor del uso de ND; para el número de hospitalizaciones posteriores ND/APO fue $p = 2,34$ siendo estas menores en los que emplearon ND. Los efectos colaterales ND/APO tuvieron $p = 3,84$ (χ^2) a favor de los APO. En cuanto al CM ND/APO el valor de p fue 11,36 a favor de los ND.

Encontramos la asociación de ND y APO en 16 pacientes (40%): 7 pacientes (17,5%) con clorpromazina (CPZ), 4 (10%) con trifluoperazina (TFZ), dos (5%) con tioridazina (TDZ), dos con haloperidol (HLP) y un paciente (2,5%) con tioproperazina (PRZ).

También se usó anticonvulsivantes en siete pacientes (17,5%), en tres de ellos asociados a un APO.

DISCUSIÓN

El presente estudio está basado en una población de 40 pacientes (13,3%) de un total de 300 pacientes sólo con diagnóstico de esquizofrenia. Estos datos los comparamos con los resultados de Castillo y Escalante⁷ en 177 pacientes de los cuales 22 (13,2%) usaron ND, incluyendo a que lo usaron alguna vez y en forma regular.

EITE fue muy variable siendo el menor de dos años y el mayor de 31 años estando el 50% dentro de un TE de 3 a 9 años.

Los pacientes que recibieron ND se mantuvieron mayor tiempo en tratamiento que los que usaron APO quienes se mantuvieron un promedio de 18,2 meses lo que podríamos relacionarlo con la aceptación del tratamiento. Kane y col.⁶ hacen referencia a que la mayor ventaja de los medicamentos de depósito sobre la medicación oral es la facilidad de administrarse el medicamento. Según Garavan y col.⁸ el cumplimiento del tratamiento puede estar relacionado con el hecho de que los que reciben la medicación más regularmente experimentan una mejoría subjetiva respecto con los neurolépticos, encontrándose dentro de este grupo aquellos que recibieron ND. En otro estudio realizado por Tuninger⁹ en el que evaluó a 51 pacientes psicóti-

cos crónicos, encontró que el 50% de los pacientes que recibieron ND y estuvieron en seguimiento completaron tres años de tratamiento ininterrumpido. En cuanto a la causa que determina la continuidad con ND, Bunn¹⁰ encontró que en pacientes esquizofrénicos que decidieron continuar tratamiento con ND fueron los que tenían mejor información acerca del tratamiento, riesgos y beneficios.

La evaluación que realizamos del tiempo interingreso fue significativamente mayor en los pacientes que usaron ND (19,8%) frente a los que usaron APO (12,9%) haciendo la observación de que el seguimiento sólo se realizó durante el tiempo que acudieron al consultorio externo siendo esta una de las dificultades que encontramos al realizar un estudio de tipo retrospectivo.

El NHP al uso de ND en nuestro estudio fue significativamente menor al compararlo con aquellos que recibieron APO (10% y 35,2% respectivamente) siendo además mayor la frecuencia de rehospitalizaciones (hasta tres) en estos últimos. Nuestros hallazgos están relacionados con varios estudios que hay al respecto entre los cuales referimos el de Kane y col.⁶ que encuentra significativamente menor el número de recaídas y rehospitalizaciones entre los pacientes que usaron ND. Tuninger⁹ encontró una diferencia de 71% contra 50% entre los pacientes que usaron APO y ND, respectivamente. La mayor ventaja de la administración de los ND estaría entonces en asegurar la aceptación del tratamiento con la consiguiente disminución de recaídas y rehospitalizaciones si se cumple además con una administración adecuada y se facilita la información tanto a los pacientes como a los familiares¹¹. En el presente estudio los pacientes rehospitalizados presentaron síntomas psicóticos agudos por lo que consideramos la rehospitalización como una recaída. La recaída se puede definir como el retorno de la enfermedad después de una parcial recuperación y es esta una característica principal de la esquizofrenia lo que nos plantea la necesidad ya sea de cambiar el tratamiento, rehospitalizarlo o hacer una intervención en la crisis¹². La eficacia del tratamiento se considera más en cuanto a posponer la recaída que a prevenirla. La medicación de depósito tendrá ventajas sobre los antipsicóticos orales en posponer la recaída en pacientes más enfermos y menos colaboradores. Larach y col.¹³ realizaron un estudio para determinar la tasa de hospitalizaciones en un período de seguimiento de 76 meses en pacientes esquizofrénicos con ND encontrando que durante este tiempo no se rehospitalizó el 67,5% de los pacientes comparados con el 90% de nuestro estudio. Debemos anotar, que nuestro período de seguimiento fue muy variable debido a que los datos obtenidos fueron tomados en forma retrospectiva.

Los efectos adversos fueron difíciles de valorar debido a que sólo estuvieron consignados como síntomas o como uso de antiparkinsonianos sin tener una valoración objetiva de los mismos. Hay muchos estudios acerca del tratamiento continuo con neurolépticos y la presencia de efectos adversos tan graves, como la hipotensión ortostática, el síndrome extrapiramidal y la disquinesia tardía persistente¹⁴. En cuanto a los efectos adversos y el uso de ND no hay datos convincentes acerca de su asociación con una incidencia altamente significativa de efectos adversos con respecto a los APO⁶. En otros estudios como el de Calzadilla Fierro¹⁵ se destaca como efectos secundarios por el uso de ND, la depresión y la disquinesia tardía. Kane y col.¹⁶, Hogarty y col.¹⁷ y Marder y col.¹⁸ asociaron la presencia de efectos adversos con la dosis de ND y encontraron que a dosis bajas de DF, usualmente había pocos signos tempranos de disquinesia tardía, rigidez, acatisia y otros efectos colaterales con aquellos que usaron una dosis estándar (25 a 50 mg DF) manteniendo la eficacia clínica por lo menos durante un año. Youssef¹⁹ realizó un estudio retrospectivo en pacientes que usaron DH durante 5 años comparándolos con los que usaron APO no encontrando efectos colaterales serios y así como en nuestro estudio, no se midieron específicamente los SEP. En lo referente a la disquinesia tardía, se ha sugerido que la medicación de depósito aumenta el riesgo de su desarrollo pero los estudios realizados no lo han demostrado²⁰.

Otra variable evaluada fue el CM. Encontramos que fue mayor el número de pacientes que acudieron a CM entre los que recibieron ND (97%) y los que estuvieron con APO (55,9%). Nuestros resultados fueron estadísticamente significativos. Con respecto a la aceptación del tratamiento neuroléptico, se ha estudiado la no aceptación en el 65% de pacientes ambulatorios con APO, mientras que con ND es de 10 a 15% en dos años llegando al 40% al cabo de siete años, lo que deviene en un aumento de la incidencia de las recaídas²¹. Entre las ventajas del tratamiento con ND se considera que existe un incremento en la motivación para aceptar el tratamiento porque disminuye el número de hospitalizaciones y no se les recuerda diariamente el tratamiento²².

En lo referente al tipo de ND usado con más frecuencia, el DF ocupó el primer lugar con un 57%, el DH con un 22,5% y el PP con 17,5% a diferencia del estudio realizado por Castillo y Escalante⁷ en que el 91,4% de los pacientes recibieron DF. Suponemos que el menor costo del DF ha sido el factor determinante para estos resultados.

Otro hallazgo de nuestro estudio fue el uso asociado de ND a un APO en el 40% de los pacientes. En casi todos los casos su administración fue en la noche a dosis mínimas terapéuticas. También se asoció anticonvulsivantes (carbamazepina) en un 15%. Al respecto, podemos citar el trabajo de Galletly y col.²³ sobre el uso de medicamentos asociados en donde se refiere que al agregar anticonvulsivantes a APO, las dosis equivalentes de estos, eran mayores comparadas con el uso de dosis única de clorpromazina.

Por lo que hemos referido, podemos concluir que en el presente estudio el uso de neurolépticos de depósito estuvo relacionado a una disminución en el número de rehospitalizaciones en pacientes esquizofrénicos del HVLH. Como hallazgos importantes podemos considerar que los pacientes con neurolépticos de depósito: 1) asistieron con más frecuencia a sus controles médicos y aceptaron el tratamiento; 2) estuvieron mayor tiempo sin rehospitalizarse; y, 3) presentaron menos efectos adversos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knudsen P. Chemotherapy with neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1985; 64: 51-75.
2. Marder SR, et al. Schizophrenia. *Psychiat Clin NA* 1993; 16: 567-88.
3. Kaplan H, Sadock B, Grebb J. Dopamin receptor antagonists (antipsychotics). En: *Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences Clinical Psychiatry*. 7th Ed. 1994: 940-60.
4. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizop Bull* 1991; 17: 325-51.
5. Gilbert P, Harris J, McAdams L, Heste D. Suspensión de neurolépticos en pacientes esquizofrénicos. *Arch General Psychiatry* 1995; 52: 173-88.
6. Kane JM, Aguglia E, et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1998; 8(1): 55-66.
7. Castillo A, Escalante M. Uso de medicación de depósito en pacientes con esquizofrenia paranoide. *Anal Salud Mental* 1995; 11: 79-83.
8. Garavan J, Browne S, et al. Compliance with neuroleptic medication in outpatients with schizophrenia: relationship to subjective response to neuroleptics; attitudes to medication and insight. *Compr Psychiatry (United States)*. 1998; 39 (4): 215-9.
9. Tunninger E, Levander S. Long-term outcome of depot neuroleptic maintenance treatment among chronic psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96(5): 347-53.
10. Bunn MH, O'Connor AM, et al. *Arch Psychiatr Nurs* 1997; 11(5): 238-48.
11. Gerlach J. Depot neuroleptics in relapse prevention: advantages and disadvantages. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 9 (Suppl 5): 17-20.
12. Kao Hsiung I, et al. Pharmacological prevention of relapse. *Journal Article of Institute of Psychiatry, London University*. 1998. Jul; 14(7): 448-57.
13. Larach W, Osorio A. Evaluación de la relación costo-beneficio del Programa Clínica de Neurolépticos de Depósito del Hospital Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak y del impacto clínico administrativo de disminución de rehospitalizaciones. *Rev Psiquiátrica* 1998; 5 (1): 29-47.
14. Casey DE. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1991; 4: 109-20.
15. Calzadilla L. Utilización de neurolépticos de depósito en la esquizofrenia crónica. *Rev Hosp Psiquiat La Habana* 1984; 5 (1): 37-49.
16. Kane J, et al. Low doses neuroleptic treatment of outpatients schizophrenics: Preliminary results for relapse rates. *Arch Gen Psychiatr* 1983; 40: 893-6.
17. Kane JM, Rifkin A, et al. Fluphenazine vs. placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 70: 3.
18. Marder S, et al. Low an conventional dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate: two years outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1987, 44: 518-21.
19. Youseff H. Five years follow-up study of chronic schizophrenics and other psychotic treated in the community: depot haloperidol decanoate vs. other neuroleptics. *Adv Ther* 1989, 6: 185-95.
20. Sagástegui A. Neurolépticos de depósito. *Rev Neuropsiquiat* 1997; 60 (Supl. 1): S50-S61.
21. Kalyna Z, Bezchlibnyk-Butler J, Jefries J. Neuroleptics (Antipsychotics). In: *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. Seventh revised edition (United States of America) Pages 47-69. Hogrefe & Huber Publishers. 1997.
22. FIOLET J. Experience with depot neuroleptics in ambulatory practice. *Acta Psychiatr Belg* 1981; 81 (2): 182-8.
23. Galletly C, Tsourtos G. Antipsychotic drug doses and adjunctive drugs in the outpatients treatment of schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9 (2): 77-80.