

Cartas al Director

Sobredosis de decanoato de flufenazina sin aparentes efectos adversos

Sr. Director:

La aparición de los neurolépticos parenterales de liberación prolongada o depot supuso un notable avance en el tratamiento ambulatorio de los trastornos psiquiátricos, tanto por su importante papel en el refuerzo del cumplimiento^{1,2} como en la disminución de recaídas^{1,3}. Su peculiar farmacocinética, particularmente su lenta liberación, los hace poco apropiados para las situaciones de urgencia, donde deben usarse neurolépticos incisivos de acción rápida; sin embargo, esta misma característica refuerza su utilidad en el tratamiento extrahospitalario a largo plazo de la esquizofrenia en pacientes que olvidan tomar la medicación o que no le dan importancia⁴.

A pesar de la reciente comercialización de formulaciones de liberación prolongada para los llamados neurolépticos atípicos (caso de la risperidona), el uso de los clásicos, como el decanoato de flufenazina (Modecate[®]), aún se halla muy extendido. Con una posología recomendada de 25-50 mg IM cada 3-4 semanas, en general se trata de un fármaco bien tolerado que principalmente induce cierto grado de reacciones extrapiramidales que suelen ser bien controladas con anticolinérgicos como el biperideno⁵. Se describe a continuación un caso en el que, por error, se administraron a un paciente 25 mg IM diarios durante 8 días (dosis total 200 mg) sin aparentes efectos extrapiramidales ni de otro tipo.

Descripción del caso

Paciente varón de 25 años de edad, parapléjico como consecuencia de un accidente de tráfico, fumador, bebedor moderado y consumidor habitual de drogas de abuso (cocaína, heroína, anfetaminas, cannabis, benzodiazepinas). Tiene antecedentes de infecciones urinarias de repetición facilitadas por su lesión medular. Refiere alergia a la metoclopramida.

Tras un nuevo accidente de tráfico, fue traído a nuestro hospital con fractura supracondílea de fémur izquierdo, que se redujo mediante colocación de férula posterior. Se detectó úlcera sacra infectada de 12 cm de diámetro que se trató con esfaclectomía, antisepsia e imipenem I.V. 500 mg/6 h. A pesar de la resolución del cuadro infeccioso, el paciente permaneció ingresado por problemas sociales de integración.

Debido a su comportamiento conflictivo es valorado por el psiquiatra en distintas ocasiones, apreciándose rasgos de personalidad de carácter patológico constitutivos de un trastorno disocial de la personalidad (F60.2), así como consumo perjudicial de diversos tóxicos (F19.1). A raíz de un intento autolítico reivindicativo con ingesta de objetos es visto nuevamente por el psiquiatra de guardia, quien pautó tratamiento con metadona

oral 20 mg/día, clormetiazol cápsulas 192 mg en desayuno y comida y 384 mg en la cena, trazodona oral 100 mg en comidas, olanzapina 10 mg en la cena y alprazolam 1 mg al acostarse. Visto posteriormente por el psiquiatra de interconsulta, añadió decanoato de flufenazina (DF) 25 mg IM cada 3 semanas, con la previsión de reducir el tratamiento antipsicótico y ansiolítico oral. La enfermera de la sala interpretó una pauta "c/24 h" en vez de la prescrita "c/21 d" y así lo recogió en la hoja de administración de enfermería.

Ocho días más tarde, el psiquiatra advirtió que se habían administrado al paciente por error 25 mg de DF diarios (dosis total 200 mg), por lo que prescribió la inmediata suspensión del neuroléptico, disminuyó la dosis de trazodona a 100 mg en la cena y añadió al tratamiento 5 mg/día de biperideno IM ante la posible aparición de efectos extrapiramidales.

El paciente estaba consciente y orientado, más tranquilo y colaborador con el equipo asistencial que anteriormente. En las exploraciones sucesivas, valoradas con la escala UKU⁶, no se apreció rigidez, temblor, sialorrea, movimientos en rueda dentada, ni ningún otro de los efectos secundarios recogidos en la misma; la tensión arterial fue de 95/50 mm Hg (en controles anteriores 148/69 mm Hg), la frecuencia cardiaca de 68 lpm, la temperatura fue normal y no hubo hallazgos anormales ni en la bioquímica ni en el electrocardiograma. Dadas las especiales características de liberación retardada de DF, se alargaron los controles de estado neurológico, cardíaco y térmico hasta un mes tras la sobredosis, sin que ninguno de ellos sufriera alteración relevante durante este periodo.

Paulatinamente se inició retirada de clormetiazol y reducción de la dosis de metadona, que se estabilizó en 10 mg/día. Los controles semanales de tóxicos en orina ofrecieron resultados negativos para sustancias ilegales, incluido el tetrahidrocannabinol. Cuatro semanas tras la suspensión de DF se cesó la administración profiláctica de biperideno y una semana más tarde se reinició el neuroléptico a dosis de 25 mg IM/mes con buena tolerabilidad. Tras varias incidencias médicas menores resueltas sin complicaciones y una fuga con reingreso, el paciente fue dado de alta a servicios sociales un año después de su ingreso.

Comentario

Únicamente dos trabajos publicados^{7,8} recogidos en las bases de datos habituales (MEDLINE, EMBASE) describen algún caso de sobredosis o dosis superiores a las recomendadas en la ficha técnica de DF. Cheung y cols.⁷ describen el caso de una paciente epiléptica a la que se prescribieron 50 mg IM cada 4 semanas pero a la que se administraron por error 50 mg cada 4 horas; el error se descubrió al sexto día, tras 21 inyecciones (dosis total 1.050 mg); aunque la paciente no requirió inicialmente cuidados adicionales, tres semanas tras la sobredosis presentó cuadro extrapiramidal, con hipotermia y taquicardia, de un mes de duración, que evolucionó favorablemente sin

necesidad de medidas terapéuticas añadidas. En el caso comunicado por Barnes y cols.⁸ las dosis fueron mucho menores ya que se prescribieron 75 mg de DF cada 3 semanas; tras tres dosis, el paciente se encontraba excitable y agresivo pero no fue necesario el uso de medicación adicional.

En nuestro paciente, con una dosis total de 200 mg, no se apreció signo alguno de toxicidad extrapiramidal, a pesar de lo cual se prescribieron en el momento de descubrirse la sobredosis 5 mg/día IM de biperideno. Ante la carencia de datos en la bibliografía, la dosis fue elegida de manera empírica pensando en una posible aparición tardía de reacciones distónicas a causa de la farmacocinética retardada de DF.

Es destacable también un cierto grado de mejora en la relación del paciente con el equipo asistencial, a lo que también pudo contribuir la mayor atención prestada como consecuencia del incremento en las visitas médicas, que se realizaban con una periodicidad diaria. La impulsividad, así como la percepción subjetiva del personal de enfermería acerca de las dificultades de manejo del paciente, también decayeron de manera notable. Esta evolución positiva con dosis altas, ya observada por Cheung⁷, viene recogida también en un ensayo clínico⁹ en el que 250 mg/semana IM de DF ejercieron mejor control sobre las psicosis y precisaron menor número de tratamientos adicionales que 12,5 mg/semana en pacientes esquizofrénicos, sin una mayor incidencia de efectos adversos.

El error producido, consecuencia de la mala interpretación de la pauta prescrita por parte de enfermería, se vio agravado por el hecho de que el paciente estaba en una sala de hospitalización con personal no familiarizado con la posología habitual de los neurolepticos depot. Un sistema electrónico de prescripción asistida, en el que se evita el paso de la transcripción de enfermería a la hoja de administración y esta se genera automáticamente¹⁰, hubiera evitado probablemente el error.

Por lo que sabemos, el caso descrito por nosotros es el tercero publicado acerca de sobredosis (en mayor o menor grado) de DF. Sin embargo, si aceptamos como dosis máxima la de 100 mg IM cada 2-6 semanas³ únicamente en nuestro caso y en el de Cheung⁷ puede considerarse la existencia estricta de sobredosis. Aunque en este último apareció de manera tardía una cierta toxicidad, puede considerarse de carácter leve.

La presente observación pone de nuevo en cuestión el tema de las dosis de DF y refuerza la idea de que los neurolepticos depot quizá actúen de manera diferente a los convencionales, ya que, en contra de los hallazgos de McClelland⁹, otros ensayos apuntan justamente en dirección contraria, y no encuentran diferencias entre la administración de 50 mg cada 2 o cada 6 semanas⁴ o entre 5 y 25 mg cada 2 semanas¹¹, apoyándose con

dosis extras de antipsicóticos incisivos por vía oral. En nuestro caso, por otro lado, quedaría por determinar la influencia que puede tener un patrón crónico de abuso de diversos tóxicos en el incremento de la metabolización hepática de DF y el papel que en la misma puede jugar la expresión de las distintas isoenzimas del citocromo P450.

E. López Briz, F. Dualde Beltrán¹, J. Aguilar Jiménez²

*Servicios de Farmacia, ¹Psiquiatría y ²Medicina Interna.
Hospital Universitario La Fe. Valencia*

Bibliografía

1. Adams CE, Eisenbruch M. Depot fluphenazine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000; 2: CD000307.
2. Dualde Beltrán F, Cámara Teruel JM. Antipsicóticos. En: Cámara Teruel JM, Dualde Beltrán F, eds. Manual de Psicofarmacoterapia. 2ª ed. Madrid: You & Us, 2001. p. 99-149.
3. Kane JM. Schizophrenia. N Engl J Med 1996; 334: 34-41.
4. Carpenter WT, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Lann HD, Breier AF, Summerfelt AT. Comparative effectiveness of fluphenazine decanoate injections every 2 weeks versus 6 weeks. Am J Psychiatry 1999; 156: 412-8.
5. Fluphenazine. DrugDex Evaluation [en línea]. Micromedex Healthcare Series. Vol. 122: mayo 2004 [citado 18-5-2004]. Disponible en: <http://mdxsefh.gpm.es>.
6. Linjaerd O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. Acta Psychiatr Scand 1987; 76 (Supl. 334): 1-100.
7. Cheung HK, Yu ECS. Effect of 1050 mg fluphenazine decanoate given intramuscularly over six days. BMJ (Clin Res Ed) 1983; 286: 1016-7.
8. Barnes TRE, Bridges PK. Disturbed behaviour induced by high-dose antipsychotic drugs. BMJ 1980; 281: 274-5.
9. McClelland HA, Farquharson RG, Leyburn P, Furness JA, Schiff AA. Very high dose fluphenazine decanoate. Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 1435-9.
10. Kaushal R, Bates DW. Computerized physician order entry (CPOE) with clinical decision support systems (CDSSs). En: Shijania KG, Duncan BW, McDonald KM, Watcher RM, eds. Making health care safer: A critical analysis of patient safety practices. Evidence Report Technology Assessment n. 43. [monografía en Internet]. Rockville (MD): 2001: 59-69. [Citado 12 de febrero de 2005]. Disponible en: <http://ahrq.gov/clinic/ptsafety/>.
11. Marder SR, van Putten T, Mintz J, Lebell M, McKenzie J, May PR. Cost and benefits of two doses of fluphenazine. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 1025-9.