



NEUTROPENIA POR OLANZAPINA Y SU TRATAMIENTO CON SALES DE LITIO, A PROPÓSITO DE UN CASO

Alicia Gómez Peinado¹, María de los Dolores Sánchez García², Silvia Cañas Fraile, Paloma Cano Ruiz³

1. Residente de Psiquiatría en el Hospital Nuestra Señora del Perpetuo Socorro (Albacete).
2. Especialista en Psiquiatría en el Hospital Nuestra Señora del Perpetuo Socorro (Albacete).

alicia.gpeinado@gmail.com

Neutropenia. Litio. Olanzapina.

RESUMEN

Introducción: es bien sabido que el tratamiento con clozapina puede producir discrasias sanguíneas. Sin embargo, no debemos olvidar que otros antipsicóticos, como la olanzapina, también pueden dar lugar a estas alteraciones potencialmente mortales. Cuando aparecen, puede retirarse el fármaco, usarse factor de crecimiento de granulocitos o iniciar tratamiento con sales de litio (que pueden producir leucocitosis reversible).

Caso clínico: se presenta el caso de un varón de 19 años que ingresa en nuestra Unidad de Hospitalización Breve por descompensación de su esquizofrenia de base. Inició seguimiento en Salud Mental con 17 años por clínica psicótica inducida por consumo de THC, que precisó dos ingresos hospitalarios. Posteriormente, en seguimiento en la Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil, en tratamiento con clozapina 50mg/8h, tras el fracaso previo con aripiprazol, risperidona y olanzapina a dosis óptimas. El paciente comenzó a presentar niveles bajos de leucocitos, con varios cambios de tratamiento y reinstauración de olanzapina. En el ingreso actual, tras meses con olanzapina, se observó una neutropenia que propició la adición de litio a su tratamiento habitual. En hemogramas de control, se ha podido observar una recuperación progresiva de las cifras de la serie blanca, con normalización de neutrófilos.

NEUTROPENIA POR OLANZAPINA Y SU TRATAMIENTO CON SALES DE LITIO, A PROPÓSITO DE UN CASO

INTRODUCCIÓN

Desde la aparición de los primeros antipsicóticos en los años cincuenta, se ha desarrollado multitud de fármacos que han ampliado considerablemente dicha familia siempre en busca de una evolución constante que permita la mejor eficacia posible en el tratamiento de síntomas tanto positivos como negativos con el menor espectro de efectos secundarios.

A la vez que se han ido consiguiendo cada vez de forma más satisfactoria los anteriores objetivos, también, con el uso de los neurolépticos, se han ido conociendo los inconvenientes de los mismos, entre los que se encuentran, como era de esperar, una serie de efectos secundarios, en ocasiones graves y que pueden comprometer incluso la vida del paciente en contraposición a otros más livianos o manejables, que no entrañan tanto peligro.

Entre los efectos secundarios más graves de los antipsicóticos se encuentran el síndrome neuroléptico maligno, la prolongación del segmento QT en el electrocardiograma, la disminución del umbral convulsivo y la alteración en las distintas series hematológicas.

Prácticamente todos los antipsicóticos pueden producir alteraciones en el recuento hematológico, si bien el caso más conocido es el de la agranulocitosis por clozapina. Es por ello por lo que se ha desarrollado un control analítico sistemático a cumplimentar en todos los pacientes en tratamiento con dicho fármaco. No son aún bien conocidos los mecanismos por los que se produce la agranulocitosis, si bien algunos autores barajan la posibilidad de una hipótesis inmunológica en la que se verían implicadas diversas moléculas de señalización. No obstante, además de este caso tan conocido, las alteraciones en el recuento de las distintas series hematológicas pueden acontecer durante el tratamiento con otros antipsicóticos, entre ellos la olanzapina.

Cuando aparecen efectos secundarios graves, como el anteriormente citado, en ocasiones se hace necesaria la suspensión y sustitución del tratamiento neuroléptico que se estaba utilizando. Con el paso del tiempo, además de poder utilizarse medidas para intentar evitar un desenlace fatal (poco habitual afortunadamente en la actualidad) éstas mismas a menudo permiten la continuación del uso del neuroléptico en cuestión en un futuro próximo, una vez resuelto el cuadro. Me refiero al uso del factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) o a la utilización de las sales de litio como herramienta para aumentar el recuento celular en la serie blanca.

El caso que se expone a continuación es el de un paciente en el cual se produjo en varias ocasiones una neutropenia por neurolépticos, pudiendo observarse distintos abordajes en cada uno de los episodios.

NEUTROPENIA POR OLANZAPINA Y SU TRATAMIENTO CON SALES DE LITIO, A PROPÓSITO DE UN CASO

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta: se trata de un varón de 19 años, derivado a Urgencias de Salud Mental por su psiquiatra de referencia para valoración por presentar clínica psicótica. Acude acompañado por su padre adoptivo. Se procede a realizar ingreso involuntario urgente.

Entre los antecedentes personales de nuestro paciente, cabe destacar:

- Médico-quirúrgicos: no presenta reacciones alérgicas medicamentosas conocidas. Neutropenia de posible origen farmacológico, estando el paciente en tratamiento con aripiprazol y lamotrigina. Asma bronquial. Episodios de movimientos tónico-clónicos posiblemente por tratamiento con clozapina. TC cerebral y electroencefalograma sin alteraciones.
- Psiquiátricos: el paciente inició seguimiento en Salud Mental los 17 años de edad por la presencia de clínica psicótica en el contexto de consumo de cannabis. En estado de intoxicación y presentando dicha clínica psicótica, cometió un robo con intimidación, lo cual precipitó su ingreso en una Unidad de Hospitalización Breve Infanto-Juvenil. Tras ser dado de alta de la hospitalización con el diagnóstico de "trastorno psicótico agudo polimorfo con síntomas de esquizofrenia", fue derivado a nuestra Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil, concretamente al Hospital de Día, al que acudió de forma regular durante tres meses tras los cuales, por agravamiento de su clínica psicótica, esta vez de contenido místico-religioso con fenómenos de control y difusión del pensamiento acompañada de riesgo autolítico, fue ingresado de nuevo en la Unidad de Hospitalización Breve Infanto-Juvenil. Durante su estancia en el Hospital de Día el paciente se mostró apático, negándose a participar en la mayoría de terapias grupales por aumento de la ansiedad y clínica referencial en dicho contexto. A la vez, y como medida cautelar establecida por el Juez tras el robo realizado por el paciente, acudía a efectuar controles periódicos de orina en la Unidad de Conductas Adictivas, siendo negativos para tóxicos prácticamente desde el inicio. Finalmente, tras el alta con diagnóstico de "esquizofrenia paranoide", inició seguimiento en la Unidad de Salud Mental de Adultos.

Hasta ese momento, el paciente había recibido diversos tratamientos como risperidona, aripiprazol y olanzapina orales a dosis óptimas sin observarse mejoría clínica, por lo que se pautó finalmente clozapina. Inicialmente, la respuesta a Clozapina fue buena, pero fue necesario disminuir la dosis de la misma por aparición de discinesias tardías y posteriormente eliminarla por la presencia de crisis tónico-clónicas. En un momento dado, llegó a considerarse la posibilidad de dar TEC, que finalmente fue derogada.

Posteriormente, y encontrándose en tratamiento con lamotrigina y aripiprazol, precisó un primer nuevo ingreso en Unidad de Hospitalización Breve (ya de Adultos) por episodio de agitación, observándose en la analítica una neutropenia de posible origen farmacológico,

NEUTROPENIA POR OLANZAPINA Y SU TRATAMIENTO CON SALES DE LITIO, A PROPÓSITO DE UN CASO

pasando el paciente a estar tratado con paliperidona oral y levetiracetam (que sustituyó a la lamotrigina) tras realización de interconsulta a Neurología, Medicina Interna y Hematología, y estudio que incluyó punción de médula ósea. Meses después, por nueva descompensación, tuvo lugar un segundo nuevo ingreso, con adición al tratamiento anterior de paliperidona intramuscular. En este ingreso, los niveles de leucocitos y neutrófilos se mantenían en el límite inferior de la normalidad. De nuevo unos meses tras el último alta, fue necesario un ingreso por la presencia de clínica productiva que no cedía con su medicación habitual. Como novedad, el paciente había comenzado a acudir (aunque de forma irregular) a la realización de talleres en un dispositivo asistencial de una asociación de familias de pacientes con enfermedad mental.

En el momento actual, ya no acude a dicha asociación. Mantiene seguimiento sólo por su psiquiatra de referencia en consultas externas.

- Biográficos: natural de la República Dominicana, vivenció en primera persona el asesinato de su padre biológico en su país de origen, tras lo cual vino con su madre y sus dos hermanos a España, con los que vive actualmente además de la actual pareja de su madre.
- Tóxicos: bebe alrededor de un litro de cerveza al día y fuma medio paquete de tabaco al día, negando el consumo de otros tóxicos.

En el momento de la valoración, el paciente lleva pautado el siguiente tratamiento:

- Paliperidona oral: 9mg en desayuno y 6mg en comida.
- Paliperidona intramuscular: 150mg mensuales.
- Olanzapina: 15mg antes de acostarse.
- Clonazepam: 0.5mg cada 8 horas.
- Levetiracetam: 500mg cada 12 horas.
- Biperideno: 4mg en el desayuno.
- Trazodona: 200mg antes de acostarse.

Enfermedad actual: paciente traído por su padre adoptivo por indicación de su psiquiatra de referencia. Refiere que, desde hace unos días, el paciente acude prácticamente a diario a la comisaría de su localidad en busca de un pasaporte para poder viajar a Estados Unidos afirmando que él es de allí y que allí tiene varias empresas. Las mismas Fuerzas del Orden Público fueron las que alertaron a la familia, que ya notaba desde hacía unos días que el paciente comenzaba a estar descompensado, mostrando en el domicilio soliloquios, risas inmotivadas y alteración del patrón de sueño. Al parecer, no hacía mucho que el paciente había cambiado de círculo relacional, comenzando a consumir alcohol (en torno a un litro de cerveza al día), desconociendo si también otros tóxicos. El paciente se muestra enfadado porque su madre y una de sus hermanas no le dejan marcharse a Estados Unidos, motivo por el cual llega a amenazarlas. Impresiona de ocultar información. Tan solo refiere que su madre no es realmente su madre,

NEUTROPENIA POR OLANZAPINA Y SU TRATAMIENTO CON SALES DE LITIO, A PROPÓSITO DE UN CASO

sino una amiga, y que él es un gran empresario americano y que quiere marcharse cueste lo que cueste.

En lo referente a la exploración psicopatológica a su llegada, el paciente se encontraba consciente y alerta, orientado en las tres esferas. Parcialmente colaborador, abordable. Mostraba un discurso centrado en la sintomatología psicótica relatada en el apartado anterior (ser un empresario estadounidense con varias empresas en Norteamérica y que su madre no era sino una amiga suya en realidad). Ideación delirante megalomaniaca con interpretaciones delirantes y falsos reconocimientos. Negaba la presencia de alucinaciones auditivas, pero impresionaba de ocultar información, presentando en el domicilio según la familia risas inmotivadas y soliloquios. Ansiedad elevada. Negaba ideas de muerte o de suicidio. No auto o heteroagresividad. Sueño fragmentado. Normorexia. No se observaban signos ni síntomas de intoxicación ni abstinencia a tóxicos en el momento de la valoración.

Dada la clínica que presentaba el paciente y las consecuentes dificultades de manejo, se decidió cursar ingreso urgente con carácter involuntario. Durante el mismo, se procedió a realizar un ajuste farmacológico, comenzándose por la introducción de levomepromazina, hasta 400mg cada 12 horas, con disminución de la Olanzapina a 10mg al día y Trazodona a 100mg al día.

Asimismo, durante el ingreso se hicieron diversas pruebas complementarias, siendo destacables los resultados obtenidos en las diversas analíticas de sangre. Ya en la analítica de ingreso se observaron 1670 neutrófilos por \square L, con 4405 leucocitos totales por \square L. Como ya he reflejado antes, el paciente había presentado en el pasado otro episodio de leucopenia, detectado durante uno de los ingresos motivados por reaparición de la clínica psicótica. Entonces, tras estudio por Neurología, Medicina Interna y Hematología (incluyéndose la realización de una punción de médula ósea), se concluyó que el origen más probable de esta leucopenia era el farmacológico. Dicha hipótesis fue tomada nuevamente como la más probable para explicar las alteraciones que ahora observábamos en la serie blanca, planteándonos diversas opciones para tratarlas. Finalmente, y dado que estaba previsto iniciar tratamiento con sales de litio por presentar el paciente una esquizofrenia resistente, se optó por pautar dicho fármaco, llegándose hasta dosis de 1000 mg diarios, y mantener una actitud expectante con controles analíticos periódicos con hemograma. En dichos controles, se observó un aumento progresivo de las cifras de leucocitos en general y neutrófilos en particular, siendo éstas al alta de 5820 por \square L y 2560 por \square L respectivamente, con una litemia de 0.73 mEq/L.

Finalmente, y tras observarse una progresiva adecuación conductual, mejoría de la clínica psicótica, así como adquisición de conciencia de enfermedad (sobre todo respeto a los fenómenos alucinatorios), con desaparición de la ideación autolesiva, se procedió al alta hospitalaria con el siguiente tratamiento:

NEUTROPENIA POR OLANZAPINA Y SU TRATAMIENTO CON SALES DE LITIO, A PROPÓSITO DE UN CASO

- Carbonato de Litio: 200mg por la mañana, 800mg por la noche.
- Levomepromazina: 400mg cada 12 horas.
- Paliperidona intramuscular: 150mg mensuales.
- Olanzapina: 10mg antes de acostarse.
- Clonazepam: 0.5mg cada 8 horas.
- Levetiracetam: 500mg cada 12 horas.
- Biperideno: 4mg en el desayuno.
- Trazodona: 100mg antes de acostarse.

El paciente continuó seguimiento estrecho en consultas externas de la Unidad de Salud Mental por su psiquiatra de referencia al alta, presentando buena tolerancia al cambio de tratamiento sin reactivación de la clínica psicótica y manteniendo niveles de leucocitos totales y neutrófilos dentro de la normalidad.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la leucopenia por fármacos como los neurolépticos puede ser diverso. Una de las estrategias posibles se basa en la utilización de sales de litio para aprovechar su efecto colateral de aumento reversible de las células de la serie blanca. Esto suele ser bien tolerado por los pacientes sin aparecer efectos secundarios indeseados graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herceg M et al. Can we prevent blood dyscrasia (leukopenia, thrombocytopenia) and epileptic seizures induced by clozapine. *Psychiatr Danub.* 2010;22(1):85–9.
2. Bulbena A et al. Leucopenia y neutropenia de rápida evolución inducidas por olanzapina. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* 2013;33(119):603–6.
3. Suraweera C, Hanwella R, de Silva V. Use of lithium in clozapine-induced neutropenia: a case report. *BMC Res Notes.* 2014;7:635.