

Esquizofrenia resistente: neutropenia con olanzapina y clozapina, y estabilización con dos antipsicóticos de depósito

Patricio Alba

*Médico especialista en psiquiatría
Médico de planta del Hospital de emergencias psiquiátricas Torcuato de Alvear
E-mail: patricio.alba@gmail.com*

Resumen

Se presenta un caso clínico de una mujer con diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento, quién experimentó neutropenia con olanzapina y clozapina y que logró la estabilización sintomática con una combinación de decanoato de haloperidol y risperidona de depósito. Se realiza una breve revisión sobre la ocurrencia de eventos hematológicos con antipsicóticos y sobre la evidencia de la combinación de antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia.

Palabras clave: Esquizofrenia resistente - Neutropenia - Olanzapina - Clozapina - Antipsicóticos - Combinación.

TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA: NEUTROPENIA WITH OLANZAPINE AND CLOZAPINE, AND STABILIZATION WITH TWO DEPOT ANTIPSYCHOTICS

Abstract

This case report describes a case of a woman with treatment-resistant schizophrenia, who experienced neutropenia induced by olanzapine and clozapine, and reached symptomatic stabilization with a combination of two depot antipsychotics. This report presents a brief review about the incidence of haematologic events by antipsychotics and the evidence of antipsychotic combination in the treatment **Key words:** Treatment-resistant schizophrenia - Neutropenia - Olanzapine - Clozapine - Antipsychotics-combination.

La esquizofrenia resistente al tratamiento se presenta en aproximadamente un 30% de las personas con esta enfermedad (1). Está definida como la falta de respuesta al ensayo farmacológico con dos antipsicóticos, en dosis adecuadas por 4 a 6 semanas (2). Ante esta resistencia, la clozapina continúa siendo el *gold standard* y recomendación de las guías de tratamiento en los casos de esquizofrenia resistente (3, 4, 5).

Ante la imposibilidad de utilizar clozapina -ya sea por efectos adversos, contraindicaciones o falta de respuesta-, entre las opciones más utilizadas, se encuentra la combinación de antipsicóticos (aunque la evidencia sobre esto no sea del todo satisfactoria).

En este artículo introduciré el caso clínico de una mujer con diagnóstico de esquizofrenia resistente que presentó neutropenia con olanzapina y clozapina y que logró la mayor estabilización clínica con la combinación de decanoato de haloperidol y risperidona de depósito.

Se realizará una breve revisión acerca de la ocurrencia de eventos adversos hematológicos con antipsicóticos y sobre la evidencia de la combinación de antipsicóticos.

Caso Clínico

N. es una mujer de 32 años y diagnóstico de esquizofrenia. Su cuadro comenzó a los 21 años, pero la primera consulta se realizó a sus 25 años, incluyéndola en tratamientos breves que no sostenía. Tuvo la primera internación psiquiátrica a los 28 años a raíz de un cuadro caracterizado por ideación delirante polimorfa, alucinaciones auditivas y cenestopáticas, insomnio, labilidad afectiva y frecuentes episodios de excitación psicomotriz.

En las primeras dos internaciones el cuadro remitió con la implementación de risperidona, aunque el periodo de remisión sintomática fue breve debido a su escasa adherencia al tratamiento farmacológico. Esta situación trajo como correlato reagudizaciones de su cuadro.

Tras una nueva descompensación psicótica a los 29 años, que ameritó su reingreso en la sala de internación, se indicó tratamiento con haloperidol oral 12.5 mg con escasa respuesta (presentaba frecuentes episodios de excitación psicomotriz y heteroagresividad). Por su evolución desfavorable, sumada a la presencia de síntomas extrapiramidales y su falta de adherencia al tratamiento farmacológico vía oral, se indicó risperidona de depósito 50 mg. Con esta indicación se llegó a una remisión parcial del cuadro y fue posible su externación y tratamiento ambulatorio.

Luego de dos meses y por abandono del tratamiento sufrió una nueva descompensación y fue nuevamente ingresada. Durante este período se instaló tratamiento con risperidona sin respuesta, rotando a olanzapina hasta 30mg/día. Con este cambio se observó un marcado descenso de neutrófilos con una caída de valores de la fórmula leucocitaria de 55% de neutrófilos a 36% el 28º día de tratamiento (1476 neutrófilos /mm³). Luego de la suspensión de la olanzapina los neutrófilos retornaron a valores normales en 4 semanas.

En este contexto se indicó una combinación de decanoato de haloperidol 1 ml y risperidona de depó-

sito 50 mg, llegando a la remisión parcial del cuadro (persistía ideación delirante, sin mayor repercusión en su conducta y afecto).

En el tratamiento ambulatorio se ensayó retirar la risperidona de depósito y se mantuvo el decanoato de haloperidol 1 ml y haloperidol vía oral 10 mg/día. Esto no sólo no tuvo respuesta, sino que desencadenó una desestabilización clínica con episodios frecuentes e intensos de agitación y agresividad en su hogar, requiriendo ser internada por quinta vez.

En esta oportunidad se implementó clozapina. Al 12º día de tratamiento y a una dosis de 150 mg/día, el control hematológico mostró una drástica caída de la serie blanca a valores de leucocitos 3000/mm³ y neutrófilos de 1450/mm³. En vistas de esto, se decidió suspender la clozapina e iniciar controles hematológicos diarios, lográndose el retorno a valores dentro de los rangos normales durante la semana siguiente a la suspensión.

Ante este acontecimiento y con el cuadro clínico sin cambios, se inició tratamiento con aripiprazol hasta una dosis de 30 mg. El cuadro clínico evolucionó tórpidamente, con episodios de excitación psicomotriz y negativa a la toma de medicación vía oral. Se decidió entonces, reintentar el plan de haloperidol decanoato 3 ml y risperidona de depósito 25 mg, sumado a ácido valproico 1200mg/día. Lentamente el cuadro fue evolucionando de manera favorable. N. estabilizó su ánimo y si bien la ideación delirante no remitió completamente, la repercusión conductual era prácticamente nula, permitiendo el egreso de la internación.

Durante la internación y el tratamiento ambulatorio posterior fue de mucho valor el trabajo de psicoeducación con sus padres. Se mantenían entrevistas con ellos, las cuales podían ser más frecuentes dependiendo de factores como empeoramiento sintomático u ocurrencia de eventos de estrés psicosocial que pudieran impactar negativamente en la evolución de la enfermedad, o percepción de sobrecarga familiar.

N. mantuvo su estabilidad durante dos años, durante los cuales presentaba ideación delirante paranoide con escaso correlato conductual y sostenía el tratamiento ambulatorio. Por falta de disponibilidad hospitalaria tanto de risperidona de depósito primero, y de decanoato de haloperidol luego, el plan farmacológico debió ser modificado, esta vez sin lograr respuesta clínica, de modo que N. fue internada nuevamente.

Discusión

Las alteraciones hematológicas se han descripto para cualquier antipsicótico, pero sólo la clozapina presenta una prevalencia de alteraciones hematológicas y riesgo de agranulocitosis que amerita un protocolo de seguimiento. Sin embargo, como en el caso de N., cada vez se presentan más reportes sobre leucopenia o neutropenia por olanzapina (6, 7, 8). La pregunta en este caso fue cómo valorar este antecedente. Si bien la paciente presentó una disminución de glóbulos blancos con olanzapina, no existen datos que contraindiquen el ensayo terapéutico con clozapina luego de este evento adverso.

Sólo existen datos de pacientes que presentaron leucopenia con clozapina, y luego les fue indicado olanzapina, en donde en algunos casos la prueba fue exitosa (9, 10), y en otros, se repitió la disminución de glóbulos blancos o se prolongó la leucopenia si el tratamiento se había iniciado antes de la restitución a valores normales (6, 11-14). Son varios los reportes que señalan la posibilidad de presentar neutropenia o leucopenia con múltiples antipsicóticos (15-19). Por esto se recomienda que si se presentó leucopenia o neutropenia con un antipsicótico, se monitoree la ocurrencia de un evento similar ante la indicación de un antipsicótico diferente.

Por otro lado, el plan farmacológico más exitoso -aún sin lograr la remisión sintomática completa- se basó en la combinación antipsicótica mediante dos fármacos de depósito. Esto nos lleva a plantearnos dos cuestiones: por un lado, la eficacia de la combinación o polifarmacia con antipsicóticos y, por otro lado, si los antipsicóticos de depósito presentan evidencia de superioridad respecto a las presentaciones de vía oral.

En relación a la combinación de antipsicóticos, los reportes indican que la polifarmacia con antipsicóticos se da en un 10-30% de los pacientes, siendo la combinación más común la de un antipsicótico típico con un atípico (20). Estimaciones en los Estados Unidos sugieren que el 33% de los pacientes reciben dos antipsicóticos y cerca del 10% reciben tres, mientras que en Europa cerca del 20% de las personas con esquizofrenia reciben combinación de antipsicóticos (21). En un estudio reciente de Leiderman y col. (22) realizado en nuestro medio, se encontró que el 64.2% de los psiquiatras utilizaba la estrategia de combinar antipsicóticos.

A pesar del amplio uso de la combinación, la evidencia sigue siendo escasa en cuanto a la eficacia de esta estrategia. Si bien existen algunos datos positivos sobre la potenciación de clozapina con otro antipsicótico (23, 24), otros estudios presentaron datos negativos (25-28). Una revisión reciente encontró que la evidencia es de bajísima calidad como para apoyar esta estrategia y dada la escasez de estudios no pudo realizarse un metaanálisis (29). En relación a combinación de antipsicóticos que no sean clozapina, una extensiva revisión, encontró un único estudio controlado doble ciego que comparaba risperidona y quetiapina en monoterapia o combinadas con aripiprazol, no encontrando diferencias entre la asociación y la monoterapia (30). No hay datos de evidencia sobre la combinación de antipsicóticos de depósito, y sólo se registran 3 reportes de caso de buena respuesta a la combinación de 2 antipsicóticos de depósito, tanto dos antipsicóticos atípicos (31, 32) como un típico con un atípico (33).

Dada la falta de soporte científico contrastado con el amplio uso de la combinación, se podría pensar que los

médicos evalúan beneficios con esta práctica en pacientes individuales y, por otro lado, cabría considerar las limitaciones que se presentan para lograr la remisión sintomática con los psicofármacos con los que contamos en la actualidad.

En relación a los antipsicóticos de depósito, se ha sugerido que, además de mejorar la adherencia, las características farmacocinéticas de la vía inyectable de depósito impactarían en la efectividad y en la presentación de efectos adversos al lograr niveles plasmáticos más estables (34).

En los últimos años han sido publicados diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis comparando las formulaciones de depósito con las orales en cuanto a eficacia, efectos adversos, tasas de recaídas y reinternaciones. Los resultados no han mostrado mayores diferencias entre oral vs. depósito. Ostuzzi y col. (34) realizaron un metaanálisis comparando cada antipsicótico de depósito con su formulación oral, no encontrando diferencias en cuanto a eficacia y tolerabilidad, remarcando la baja calidad de evidencia de los estudios utilizados. Misawa y col. (35) no encontraron diferencias significativas en la aparición de eventos adversos entre ambas formulaciones. En un metaanálisis de Kishimoto y col. (36) no se encontró diferencia en la disminución de recaídas con los antipsicóticos de depósito en comparación con antipsicóticos orales, remarcando que los ensayos controlados serían menos representativos de pacientes del *mundo real* que los estudios observacionales, los cuales mostraron resultados positivos en la reducción de recaídas y rehospitalizaciones con antipsicóticos de depósito (37, 38).

Más allá de todos estos resultados y de la necesidad de mayor evidencia, en la práctica cotidiana sería esperable que la adherencia sea mayor con antipsicóticos de depósito en pacientes que no cumplen con la medicación por vía oral, lo cual impactaría en la estabilidad del cuadro clínico al sostener el tratamiento antipsicótico por periodos más prolongados.

Finalmente, es necesario remarcar la importancia de las intervenciones familiares. Algunos estudios y metaanálisis han mostrado los beneficios del trabajo con la familia del individuo con esquizofrenia, ya sea bajo el formato de psicoeducación, terapia familiar o programas de tratamiento. Las intervenciones familiares impactarían positivamente en la adherencia al tratamiento, en la prevención de recaídas y en el funcionamiento social (39-44), así como serían beneficiosas para mejorar la empatía en el familiar (45), disminuir la sobrecarga (46) e incentivar el compromiso del familiar con el apoyo y acompañamiento en el tratamiento (39).

Se solicitó consentimiento informado de la paciente y su familia para esta publicación. ■

Referencias bibliográfica

1. Lally J, Gaughran F, Timms P, Curran SR. Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics. *Pharmgenomics Pers Med* 2016; 9: 117-129.
2. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2016 ;39(2):239-65.
3. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:410-72.
4. Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Kendall T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014 ; 348:g1173.
5. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gat-

- taz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:318-78
6. Tolosa-Vilella C, Ruiz-Ripoll A, Mari-Alfonso B, NavalSendra E. Olanzapine-induced agranulocytosis: a case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26:411414.
 7. Duggal HS, Gates C, Pathak PC. Olanzapine-induced neutropenia: mechanism and treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:234235
 8. Malhotra K, Vu P, Wang DH, Lai H, Faziola L. Olanzapine-Induced Neutropenia. *Ment Illn* 2015;7:5871.
 9. Dernovsek MZ, Tavcar R. Olanzapine appears haematologically safe in patients who developed blood dyscrasia on clozapine and risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:237-8.
 10. Wu SY, Liu CC, Hsieh MH. Successful re-exposure to clozapine following uneventful rechallenge with olanzapine in a patient with neutropenia related to both agents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 ;32:1089-90.
 11. Thangadurai P, Jyothi KS, Gopalakrishnan R, Kuruville A, Jacob KS. Reversible neutropenia with olanzapine following clozapine-induced neutropenia. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163:1298.
 12. Teter CJ, Early JJ, Frachtling RJ. Olanzapine-induced neutropenia in patients with history of clozapine treatment: two case reports from a state psychiatric institution. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:872873.
 13. Konakanchi R, Grace JJ, Szarowicz R, Pato MT. Olanzapine prolongation of granulocytopenia after clozapine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:703704.
 14. Jagadheesan K, Mehrtens J. Prolongation of clozapine-induced neutropenia with olanzapine. *Aust N Z J Psychiatry* 2007 Feb;41:192.
 15. Mary-Rabine S, Demulder A, Fossion P, Dan B, Kornreich C. Neutropenia as a class effect of antipsychotic agents: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:639-40.
 16. Ho Lim M, Park J, Park TW. A Case with Neutropenia Related with the Use of Various Atypical Antipsychotics. *Psychiatry Investig* 2013;10:428-431.
 17. Vila-Rodriguez F, Tsang P, Barr AM. Chronic benign neutropenia/ agranulocytosis associated with non-clozapine antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2013;170:1213-4.
 18. Qureshi S, Rubin E. Risperidone- and aripiprazole-induced leukopenia: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10:482-483.
 19. Lander M, Bastiampillai T. Neutropenia associated with quetiapine, olanzapine, and aripiprazole. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:89.
 20. Moore TA, Covell NH, Essock SM, Miller AL. Real-World Antipsychotic Treatment Practices. *Psychiatr Clin N Am* 2007;30:401-416.
 21. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur neuropsychopharmacol* 2009 19, 520-532.
 22. Leiderman E, Lorenzo L. Hábitos prescriptivos en el tratamiento de la esquizofrenia. *Vertex - Revista Argentina de Psiquiatría* 2015;26:11-16.
 23. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:130-6.
 24. Weiner E, Conley RR, Ball MP, Feldman S, Gold JM, Kelly DL, et al. Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2274-2283.
 25. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;92:90-94.
 26. Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tümüklü M, Yazici MK, Alptekin K et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66:63-72.
 27. Akdede BB, Anil Yagcioglu AE, Alptekin K, Turgut TI, Tümüklü M, Yazici MK, et al. A double-blind study of combination of clozapine with risperidone in patients with schizophrenia: effects on cognition. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1912-1919.
 28. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354:472-48.
 29. Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD006324.
 30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. A Systematic Review of Combination and High-Dose Atypical Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenia. 2011:1.
 31. Scangos KW, Caton M, Newman WJ. Multiple Long-Acting Injectable Antipsychotics for Treatment-Resistant Schizophrenia: Case Report. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:283-5.
 32. Wartelsteiner F, Hofer A. Treating Schizophrenia With 2 Long-Acting Injectable Antipsychotic Drugs: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:474-5.
 33. Ladds B, Cosme R, Rivera F. Concurrent Use of Two Depot Antipsychotic Medications in Schizophrenia. *The Internet Journal of Psychiatry* 2009;1.
 34. Ostuzzi G, Bighelli I, So R, Furukawa TA, Barbui C. Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. *Schizophr Res* 2016;S0920-9964:30503-5.
 35. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res* 2016;176:220-30.
 36. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, et al. Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Schizophr Bull* 2014;40:192-213.
 37. Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, Rossignol M, Benichou J, Falissard B, et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS). *Schizophr Res*. 2012;134:187-94.
 38. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006;333:224.
 39. Caqueo-Urizar M, Rus-Calafell M, Urzúa A, Escudero J, Gutiérrez-Maldonado J. The role of family therapy in the management of schizophrenia: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 145-151.
 40. Sin J, Norman I. Psychoeducational interventions for family members of people with schizophrenia: a mixed-method systematic review. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1145-62.
 41. Patterson TL, Leeuwenkamp OR. Adjunctive psychosocial therapies for the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;100:108-19.
 42. Lincoln TM, Wilhelm K, Nestoriuc Y. Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;96:232-45.
 43. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12): CD000088.
 44. Ran MS, Chan CL, Ng SM, Guo LT, Xiang MZ. The effectiveness of psychoeducational family intervention for patients with schizophrenia in a 14-year follow-up study in a Chinese rural area. *Psychol Med* 2015;45:2197-204.
 45. Girón M, Nova-Fernández F, Mañá-Alvarenga S, Nolasco A, Molina-Habas A, Fernández-Yañez A, et al. How does family intervention improve the outcome of people with schizophrenia? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:379-87.
 46. Nasr T, Kausar T. Psychoeducation and the family burden in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Ann Gen Psychiatry* 2009; 8: 17.