

Caso clínico

Trombocitosis y leucocitosis asociadas con clozapina y normalización posterior

Santiago-Luna J.(1); García-Núñez Y.(2); Barajas-Pérez G.(2); Ortiz-Aguilar M.(3); Corona-Hernández F.(4)

(1) Residente de Psiquiatría, Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez; (2) Residente de Psiquiatría Hospital “San Fernando” IMSS; (3) Alumno del Curso de Alta Especialidad en Neurobiología de la Esquizofrenia, Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez; (4) Médico Adscrito y Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Neurobiología de la Esquizofrenia, Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Resumen

Presentamos el caso de un varón de cuarenta años de edad, con diagnóstico de esquizofrenia resistente a tratamiento, quien durante su hospitalización recibió tratamiento con clozapina y presentó incremento en la cuenta de leucocitos y plaquetas de tal manera que, conforme se aumentaba el fármaco, paralelamente aumentaban las células hemáticas. Al disminuir paulatinamente las dosis de clozapina, se observó un descenso concomitante en las cifras de leucocitos y plaquetas hasta recuperar sus valores normales al llegar a 50 mg. Debido a que reaparecieron las manifestaciones clínicas que dieron lugar al inicio de clozapina, nuevamente incrementamos paulatinamente la clozapina y en esta segunda ocasión no se presentaron alteraciones en la citología hemática. La trombocitosis es una reacción hematológica rara con el manejo de dicho fármaco. Son pocos los reportes en la literatura sobre esta condición y se teoriza respecto a una respuesta inmunológica idiosincrática al medicamento como su causa.

Palabras clave: Trombocitosis, leucocitosis, clozapina, esquizofrenia.

Abstract

We introduce a case of a 40-year-old male with diagnosis of treatment-resistant schizophrenia, who in his psychiatric hospitalization received treatment with clozapine and had increased counts of leukocytes and platelets as doses of clozapine were increased. The clozapine doses were gradually descended, noticing a parallel decrease in leukocytes and platelets counts at doses of 50 mg per day. The clinical condition of the patient required a re-challenge with the same drug, and in the second round of treatment with gradual increases in doses, there were no alterations in the hematologic profile. Thrombocytosis is a rare hematologic effect observed with the use of the medication. There are few reports in the literature about this disorder, and an idiosyncratic immunologic response to the drug has been theorized as the cause.

Keywords: Trombocytosis, leukocytosis, clozapine, schizophrenia.

Introducción

La clozapina es un antipsicótico atípico con eficacia terapéutica mediada por el efecto antagonista sobre los receptores de dopamina y serotonina. Se ha utilizado para el manejo de esquizofrenia resistente a tratamiento y para reducir el riesgo de comportamiento suicida. En adición a la agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia, que ocurren entre el 1 y 3% de los pacientes (0.38% para agranulocitosis), también se ha asociado con otros tipos de discrasias sanguíneas, incluyendo

leucocitosis, anemia, trombocitopenia y trombocitosis, en menos del 1% de los usuarios.^{1,2}

De acuerdo al estudio de Kang y colegas, las tasas de incidencia acumuladas en pacientes que siguieron durante 6 y 12 meses fueron de 3.13% para trombocitopenia y 6.25% para trombocitosis. Comparada con el inicio del tratamiento, existió un cambio en la cuenta media de plaquetas en el primer mes. Se ha encontrado incluso en casos tras la re-administración de clozapina.^{1,3}

Se ha sugerido que las alteraciones en las plaquetas, ya sea trombocitopenia o trombocitosis, tienen base en la respuesta inmunitaria ante el fármaco. Otros efectos indeseables que se describen en la literatura son fiebre entre los días 7 y 15 luego de haber iniciado la clozapina, también se han reportado leucocitosis, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva elevadas.⁴

Se han observado niveles elevados de citocinas pro y anti-inflamatorias con la toma de clozapina, incluyéndose entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina-6 (IL-6) y receptores solubles de interleucina 2 (sIL-2R). También se han observado elevaciones en el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Las plaquetas se consideran un reactante de fase aguda.^{2,5}

En diversos estudios, se ha encontrado elevación de plaquetas, con incidencia acumulada de trombocitosis y trombocitopenia son similares, 3%, aunque en diferentes series puede variar entre 1% y el 6%. El pico temprano en las cuentas de plaquetas refleja los niveles elevados de IL-6, que es sabido que genera trombocitosis reactiva. En el estudio de Lee, la trombocitosis remitió en una semana. En la misma investigación, la trombocitopenia se asoció a uso concomitante de clozapina con otros fármacos.²

La clozapina tiene una acción directa sobre las células madre hematopoyéticas de la médula ósea y puede desencadenar una reacción similar a una leucemia mieloide aguda o un trastorno mieloproliferativo. Se hipotetiza que una alteración en el hematocrito y las plaquetas puede ocurrir si el fármaco provoca una reacción inmune en el tejido hematopoyético. Los análisis de cariotipo ofrecen información pronóstica importante en síndromes mielodisplásicos y se asocia con respuesta a clozapina. La trombocitosis puede dar evidencia del mecanismo de la agranulocitosis en algunos pacientes. Un índice alto de sospecha al revisar la citometría hemática completa o el análisis de cariotipo puede conducir a un marcador antes de que suceda agranulocitosis fatal. Varios autores consideran que la trombocitosis debe ser monitorizada porque puede relacionarse con un riesgo incrementado de trombosis y embolismo pulmonar. En la mayoría de los casos, la disminución de la dosis o la suspensión del antipsicótico normalizó las cifras de plaquetas dentro de los primeros 15 días.^{1,5,6}

Caso clínico

Se trata de un hombre de 40 años de edad, cuyos antecedentes familiares se desconocen. Inició en la

primaria con aislamiento, dificultades para relacionarse con pares y figuras de autoridad, con mal desempeño, reprobando 3° y 5° grado, concluyendo a los 14 años. Secundaria a los 14 años, llegando hasta segundo grado, persistiendo con aislamiento, retraimiento, abandonando estudios por decisión propia. No inició vida laboral. Sin antecedentes médicos no psiquiátricos, ni consumo de sustancias.

Con diagnóstico de esquizofrenia paranoide desde los 18 años, con un internamiento al año siguiente en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez", con tratamiento no especificado. A los 26 años ameritó su segundo ingreso en la misma institución, con manejo consistente en risperidona 4 mg, fluoxetina 20 mg, valproato de magnesio 600 mg, con buen apego, pero sin mejoría y empeoramiento de la sintomatología, con errores conductuales de gravedad, así como ideas suicidas. En mayo de 2019, presentó cuadro de agresividad hacia sus familiares y marcada disruptividad, por lo que fue hospitalizado por tercera ocasión. Las escalas iniciales mostraron un BPRS con 24 puntos, un CGI 5 (marcadamente enfermo), con un PANSS positivo de 27 puntos, negativo 37 y con subescala de psicopatología general de 53, ingresando con tratamiento con quetiapina 300 mg, fluoxetina 20 mg, clonazepam 2 mg, valproato de magnesio 400 mg. Se escaló la dosis de quetiapina hasta 600 mg, con pobre respuesta, persistiendo alucinado y ensimismado, por lo que, dado el antecedente de pobre respuesta a risperidona en dosis y tiempo adecuado, al predominio sintomático de agresividad e ideas suicidas, se consideró candidato para clozapina. En el internamiento actual, (de mayo de 2019), previo al inicio de la clozapina, el paciente presentó cuadro febril con temperatura entre 37.5 y 38°C por tres días y manifestaciones de vías respiratorias altas. Dos días posteriores, inició con 50 mg de clozapina, la fiebre se controló con medidas antipiréticas y posteriormente se agregó manejo antibiótico con amoxicilina-clavulanato por siete días. De forma concomitante continuó con los incrementos graduales de la clozapina. En la tabla 1 se resumen los valores de las citometrías hemáticas semanales. Durante el tratamiento se encontró incremento en las cifras de leucocitos, neutrófilos y plaquetas, las cuales llegaron a su pico entre las semanas 3 y 4 de haberse iniciado. Al encontrar las cifras plaquetarias en 618,00, se decidió disminuir la dosis de clozapina a 100 mg, agregando como medida antitrombótica ácido acetilsalicílico 125 mg. Las cifras de leucocitos y plaquetas regresaron a la normalidad cuando la clozapina se disminuyó a 50 mg, se mantuvo en esa dosis un par de semanas,

pero, debido a la gravedad de las manifestaciones de la esquizofrenia y al no haber un cuadro infeccioso activo, se reinició el protocolo de incremento de dosis

de clozapina. En esta segunda ocasión de aumento de la clozapina no se presentaron alteraciones en la citología hemática. (Ver gráficos 1, 2 y 3).

Gráfico 1.
Dosis de clozapina

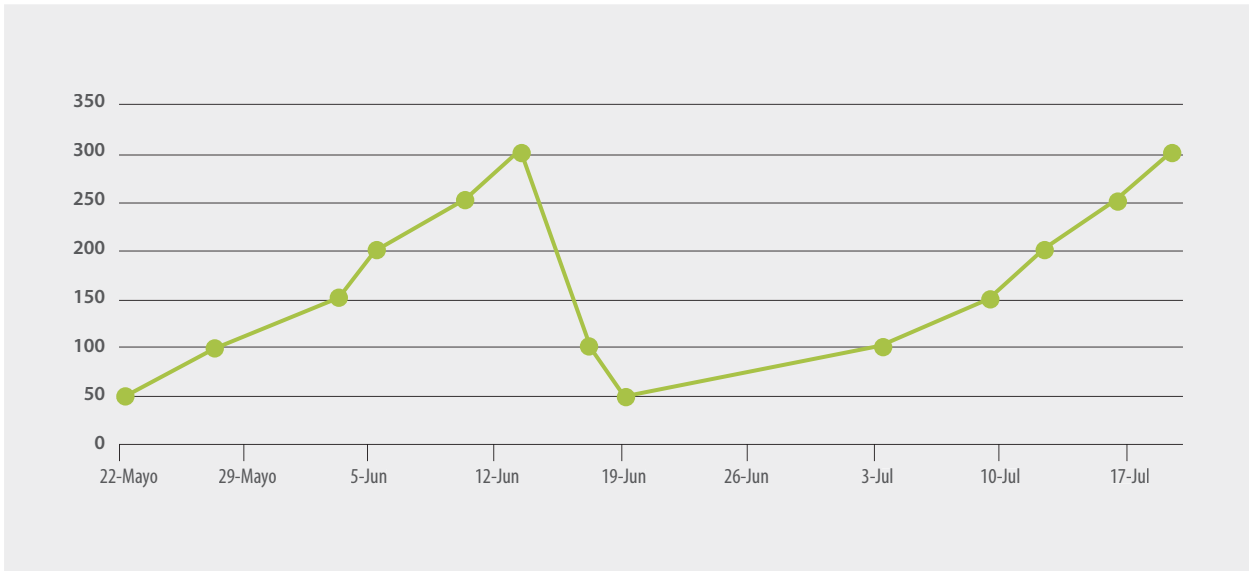


Gráfico 2.
Cifras de Plaquetas. cifras de leucocitos y neutrófilos

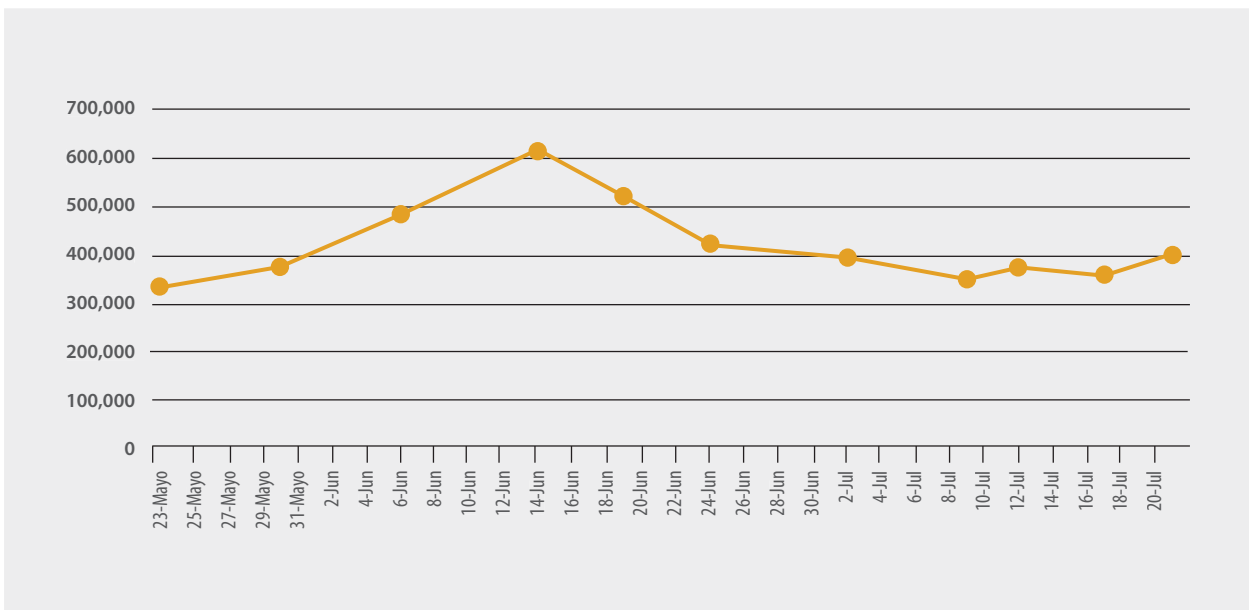


Gráfico 3.
Cifras de Leucocitos totales y de neutrófilos

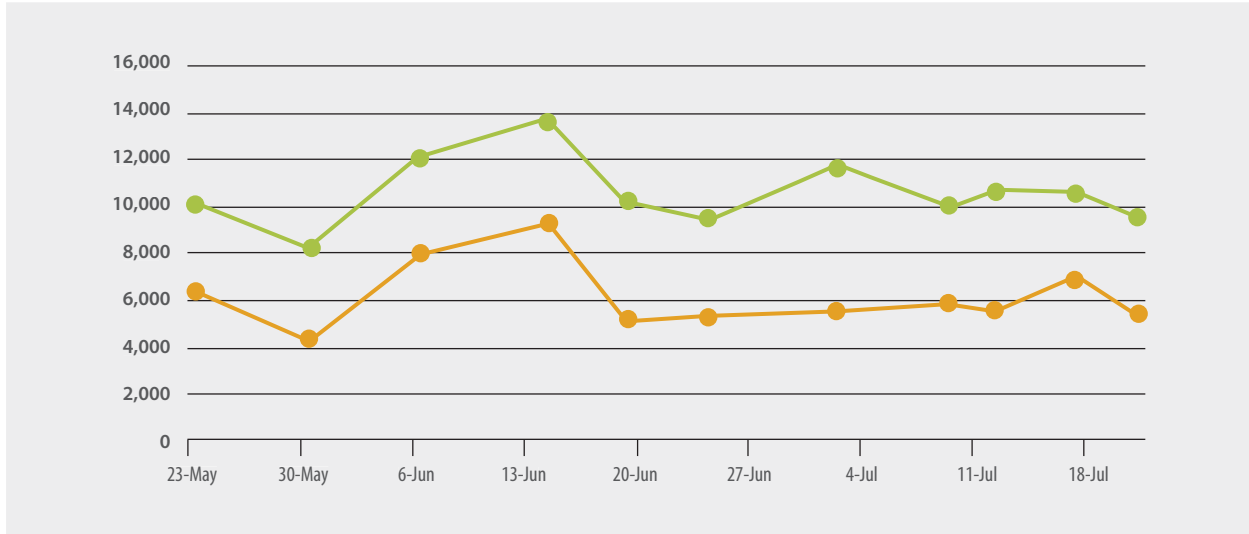


Tabla 1.
Resumen de los valores obtenidos en las citometrías hemáticas y alteraciones de signos vitales durante el tratamiento del paciente y su relación con las dosis de clozapina y otros fármacos

| Fecha del cambio de dosis | Semana de tratamiento | Dosis de clozapina | Fecha del estudio | Leucocitos | Neutrófilos | Plaquetas | Alteraciones en signos vitales |
|---------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|---------------|--------------------|----------------|--------------------------------|
| | | | 17 mayo | 8,900 | 4,183 (47%) | 316,000 | |
| 22 mayo | 1 | 50 mg | 23 mayo | 10,000 | 6,300 (63%) | 332,000 | 38°C* |
| 27 mayo | | 100 mg | 30 mayo | 8,200 | 4,264 (52%) | 372,000 | |
| 03 junio | 2 | 150 mg | 06 junio | 12,000 | 7,920 (66%) | 483,000 | |
| 05 junio | | 200 mg | | | | | |
| 10 junio | 3 | 250 mg | 14 junio | 13,600 | 9,248 (68%) | 618,000 | |
| 13 junio | | 300 mg | | | | | |
| 17 junio | 4 y 5 | 100 mg | 19 junio | 10,200 | 5,100 (50%) | 522,000 | |
| 19 junio | | 50 mg | 24 junio | 9,500 | 5,225 (55%) | 422,000 | |
| | | | 02 julio | 11,600 | 5,452 (47%) | 394,000 | |
| 3 julio | 6 | 100 mg | 09 julio | 10,000 | 5,800 (58%) | 349,000 | 140/110 mmHg |
| 9 julio | 7 | 150 mg | 12 julio | 10,600 | 5,512 (52%) | 370,000 | |
| 12 julio | 8 | 200 mg | 17 julio | 10,500 | 6,825 (65%) | 356,000 | |
| 16 julio | | 250 mg | | | | | |
| 19 julio | 9 | 300 mg | 21 julio | 9,500 | 5320 (55%) | 397,000 | |

* Con cuadro infeccioso activo

Discusión

Coincidiendo con la cohorte española de Pons, en nuestro paciente las elevaciones tanto de neutrófilos, como de plaquetas sucedieron entre las semanas 3 y 4. Las elevaciones de leucocitos al inicio del tratamiento se consideraron dentro de lo esperable, aunque para la semana 4, en nuestro caso, superaron a los valores encontrados en dicho estudio.⁷

Si bien, el mecanismo de las alteraciones hematológicas tiene una base idiosincrática, es notorio que los incrementos rápidos de las dosis se asociaron a incrementos significativos en las cifras de leucocitos y plaquetas.

Algo que llama la atención es el cuadro infeccioso de vías respiratorias altas que precedió al inicio de la clozapina, lo que consideramos los autores que pudo ser un factor que predispusiera a generar la respuesta inmunológica hacia el fármaco, o bien, por el manejo concomitante con antibiótico. Libre de proceso infeccioso, el reinicio del fármaco escalando gradualmente la dosis no generó alteraciones en la citometría hemática. En la mayoría de los reportes, se menciona que se presenta un cuadro similar a una gripe entre los días 7 y 20 después de haber empezado el tratamiento con clozapina, situación que no ocurrió en nuestro caso.^{3,5}

Serán necesarios más estudios que corroboren esta asociación y el rol de los procesos infecciosos previos al inicio de clozapina, así como tener en cuenta cualquier otra comorbilidad médica no psiquiátrica que involucre al sistema inmune.

En años recientes se han las modificaciones inmunológicas que produce la clozapina. Se ha observado en estudios como el de Ponsford, reducción en todas las inmunoglobulinas en al menos la tercera parte de los pacientes tratados con clozapina, lo que puede predisponer a infecciones durante el curso del tratamiento.⁸

El presente caso tuvo la limitación de no poder disponer de una batería de estudios completa de marcadores inflamatorios, los cuales se han visto implicados en diversos reportes, tales como niveles anormales de IL-6, TNF- α , elevación de proteína C reactiva, entre otros. El disponer en un futuro de este tipo de marcadores podría ayudar al clínico a categorizar a aquellos pacientes en quienes predominen las alteraciones inflamatorias, y de esta manera, monitorizarlos más estrechamente, de forma paralela al protocolo de vigilancia estándar.^{1,3}

Contacto: Dr. Fernando Corona Hernández, Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. Dirección: San Buenaventura esquina Niño Jesús, Colonia Toriello Guerra 4to Piso, Alcaldía Tlalpan, CP 14000, Ciudad de México; Correo: drfercor@hotmail.com

Referencias bibliográficas

1. Kang Y, Shon KH, Yoon W, Lee J. Clozapine related thrombocytosis and thrombocytopenia. *Schizophr Bull.* 2018 Apr; 44(Suppl 1): S219–S220.
2. Lee J, Takeuchi H, Fervaha G, Powell V, Bhaloo A, Bies R, Remington G. The Effect of Clozapine on Hematological Indices. A 1-Year Follow-Up Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2015 Oct 35(5).
3. Park H, Jeon SY. Clozapine-induced anemia and thrombocytosis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Jun; 19(Suppl 1): 51.
4. Hampson ME. Clozapine-induced thrombocytosis. *BJP* 2000, 176:400.
5. Liyanage N, Gunarathna N, Mendis J. Two cases of clozapine induced thrombocytosis. *SL J Psychiatry* 2016; 7(1): 26-27.
6. Marlowe K. Thrombocytosis due to clozapine treatment: working towards an early marker for clozapine-induced agranulocytosis. *BJP* 2000, 177:372-373.
7. Pons A. et al. Clozapine and agranulocytosis in Spain: Do we have a safer population? A 5-year haematologic follow-up. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc).* 2012;5(1)37 - 42.
8. Ponsford M et al. Clozapine Is associated with secondary antibody deficiency. *The British Journal of Psychiatry* 2018, 214 (2).