

Neutropenia aguda en un paciente con delirium tratado con quetiapina

Juan David Velásquez Tirado¹
Lina María Escobar Gómez²

Resumen

Introducción: La neutropenia es reconocida como un efecto adverso observado con los medicamentos antipsicóticos, principalmente la clozapina. Aunque rara, la administración de quetiapina puede llevar a la aparición de este efecto adverso con altas tasas de morbimortalidad. *Objetivo:* Describir un caso de neutropenia asociada con el uso de quetiapina en un paciente con delirium, quien posteriormente con la suspensión del medicamento presenta la resolución del cuadro. *Método:* Reporte de caso de un hombre de 38 años de edad. *Resultado y conclusiones:* Aun cuando el riesgo de neutropenia asociado con quetiapina es relativamente bajo, es importante la implementación rutinaria de un cuadro hemático tanto al inicio de la administración de quetiapina como de manera periódica. Siempre que sea posible se debe evitar combinar quetiapina con medicamentos con reconocida asociación con neutropenia.

Palabras clave: quetiapina, neutropenia, efectos adversos.

Title: Acute Neutropenia in a Patient with Delirium Treated with Quetiapine

Abstract

Introduction: Neutropenia is a side effect of the use of antipsychotic drugs, mainly clozapine. Although rare, the administration of quetiapine may lead to the development of this adverse effect with high rates of morbidity and mortality. *Objective:* To describe a case of neutropenia associated with the use of quetiapine in a patient with delirium and its subsequent resolution when the medication was withdrawn. *Method:* Case report. *Results and conclusions:* Although the risk of neutropenia associated with the use of quetiapine is relatively low, it is important to implement routine hemograms at the beginning of the treatment with quetiapine, and on a regular basis. Whenever possible, combinations of quetiapine and other drugs with neutropenia as a recognized side effect must be avoided.

Key words: Quetiapine, neutropenia, adverse effects.

¹ Médico psiquiatra. Especialista en psiquiatra de enlace. Profesor asociado de la Universidad Pontificia Bolivariana. Grupo de Investigación en Psiquiatría de Enlace (GIPE). Psiquiatra de enlace, Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia.

² Médica psiquiatra. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín, Colombia.

Introducción

El delirium es un trastorno neuropsiquiátrico de comienzo agudo que compromete el estado de conciencia, con cambios en el funcionamiento cognitivo, inatención, alteraciones sensorio-perceptivas y fluctuación sintomática a lo largo del día. En los hospitales generales es una de las formas más importantes de psicopatología en adultos, y su desarrollo está asociado a incremento en la morbimortalidad, deterioro funcional y prolongación de la estancia hospitalaria (1).

En pacientes hospitalizados la mayoría de los estudios reportan prevalencias de entre el 10% y el 40%, con frecuencias en el extremo superior para pacientes con septicemia de cualquier etiología, y cifras que pueden llegar hasta el 71% en los casos de mayor severidad (2). Respecto a la asociación del trauma encefalocraneano (TEC) a delirium, han sido pocos los estudios que demuestren tal correlación (3); se han reportado cifras de hasta el 69,4% de incidencia de delirium en estos pacientes, las cuales pueden variar dependiendo del instrumento aplicado, de la población estudiada y del grado de severidad del TEC (4).

Los antipsicóticos se han constituido en el tratamiento de primera elección para los pacientes con delirium (5). El haloperidol es el medicamento más usado y con mayor evidencia en este tipo de pacientes; sin embargo, debido a sus efectos

adversos, los antipsicóticos atípicos, como la risperidona, la olanzapina y la quetiapina, se han venido utilizando con éxito en el tratamiento de este trastorno, aunque sin tanta evidencia como el haloperidol (6).

La quetiapina es un derivado dibenzodiazepínico con una estructura química similar a la de la clozapina y la olanzapina, y que se ha utilizado con gran eficacia para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno afectivo bipolar. En cuanto al delirium, los estudios tanto abiertos como controlados que se han llevado a cabo con este medicamento han demostrado eficacia y seguridad en estos pacientes (7-9).

Dentro de los efectos adversos evidenciados con el uso de antipsicóticos atípicos, los efectos hematológicos son considerados, en general, muy poco frecuentes. Un grupo colaborativo de trabajo para la evaluación de investigaciones clínicas reportó que ni la risperidona, ni la olanzapina ni la quetiapina presentan los mismos riesgos de producir leucopenia o neutropenia, en comparación con la clozapina (10).

Cualquier fármaco puede inducir neutropenia (definida como un valor absoluto de neutrófilos menor de $1.500/\text{mm}^3$), ya sea por toxicidad medular o periférica. A su vez, puede producirse por dos tipos de mecanismos: el primero es dosis-dependiente, debido a la interferencia de la sustancia con la síntesis proteica o la replicación

celular; el prototipo de esta reacción se encuentra con la clozapina, los fármacos antitiroideos y el cloranfenicol. El segundo tipo de mecanismo no está relacionado con la dosis, y parece deberse a una causa alérgica o inmunológica. La exposición a medicamentos es la segunda causa más común en frecuencia de dicha condición, y se hace más probable si la introducción del medicamento responsable es reciente (11).

La neutropenia es un efecto adverso que ha sido observado en los estudios fase 2 y 3 con quetiapina; sin embargo, es considerado muy raro (<0,01%) (12).

A continuación se describe un caso de neutropenia asociada al uso de quetiapina en un paciente con delirium, que presentó la completa resolución al discontinuar el medicamento.

Reporte de caso

El caso analizado en este reporte corresponde a un hombre 38 años de edad sin antecedentes psiquiátricos o médicos de importancia, quien es admitido en un hospital general por presentar un trauma craneoencefálico severo. Después de estar hospitalizado por 10 días, el paciente presentó celulitis en miembro superior derecho, y, posteriormente, septicemia; por tal razón es ingresado a la unidad de terapia intensiva (UTI). Estando allí se solicita valoración por psiquiatría, pues presentó un cuadro clínico compatible con delirium

subtipo hiperactivo, el cual es manejado inicialmente con haloperidol administrando 5 mg por vía intravenosa (IV), y repartido en 3 dosis en 24 horas. Debido a la aparición de acatisia, se inicia la administración de olanzapina a dosis de 10 mg/día, por vía oral (VO), sin obtener respuesta significativa, razón por la cual se decide iniciar quetiapina a dosis de 25 mg VO en la noche por 2 días, y posteriormente se aumenta a 50 mg VO en la noche.

Previamente al inicio de la quetiapina el paciente venía recibiendo tigeciclina 100 mg/día, omeprazol 40 mg/día y dalteparina 2.500 USC/día, medicamentos todos los cuales se le siguieron administrando simultáneamente con la quetiapina tras el inicio de esta última. La Tabla 1 describe detalladamente los medicamentos, las dosis utilizadas y el tiempo de administración en este paciente durante su estancia en la UTI.

Tabla 1. Tratamientos administrados en la UTI

Medicamento	Dosis y vía de administración	No. de días de uso
Tigeciclina	100 mg IV/día	14
Omeprazole	40 mg IV/día	20
Dalteraparina	2.500 U SC/día	17
Haloperidol	5 mg IV	1
Olanzapina	10 mg VO	2
Quetiapina	25 mg	2
	50 mg	2
	75 mg	3

Dos días antes de iniciar la quetiapina y resuelta la sepsis, el cuadro hemático reportó: leucocitos, $12.700 \times \text{mm}^3$; neutrófilos, 9,25 (72,9%); linfocitos, 1,10 (8,77%); monocitos, 0,157 (1,24%); y eosinófilos, 2,13 (16,8%)

Al tercer día de tratamiento con quetiapina se realizó nuevamente un conteo sanguíneo que reportó: leucocitos, $6.940 \times \text{mm}^3$; y neutrófilos, 2,26 (32,6%).

Al no lograrse una respuesta adecuada, se aumentó la dosis de quetiapina a 75 mg VO en la noche; al día siguiente se realizó otro hemograma, que reportó: leucocitos, $5.800 \times \text{mm}^3$; y un conteo absoluto de neutrófilos de 1.240 (3,54%). Dos días después se hizo un cuadro hemático adicional que informó: leucocitos, $5.640 \times \text{mm}^3$; y neutrófilos, 200 (3,54%). Ante estas evidencias, y después de evaluar los medicamentos que estaba recibiendo el paciente, se decidió discontinuar la quetiapina, como posible causa de la neutropenia.

El día siguiente a la suspensión el conteo de leucocitos había aumentado a $6.660 \times \text{mm}^3$, con un conteo absoluto de neutrófilos de 370 (5,55%). Al cabo de 3 días se repitió el examen, repórtale cual reportó un conteo de: leucocitos, $8.740 \times \text{mm}^3$; y neutrófilos, 2.530 (28,9%). El paciente fue dado de alta dos días después de completado el tratamiento antibiótico y con resolución completa del cuadro de delirium. La Tabla 2 resume los resultados del

cuadro hemático en las etapas del tratamiento con quetiapina

Discusión

El mecanismo exacto por el cual la quetiapina puede causar neutropenia es desconocido. Una variedad de posibles explicaciones han sido tenidas en cuenta por quienes han investigado la neutropenia inducida por medicamentos; entre estas se encuentran la destrucción inmunológica de granulocitos o precursores de granulocitos, la restricción dosis-dependiente de la granulopoyesis y la toxicidad sobre precursores mieloides o directamente sobre la médula ósea (13). Los hematólogos han argumentado que múltiples mecanismos pueden operar simultáneamente para una medicación.

La neutropenia inmunomediada puede desarrollarse rápidamente (horas a días) y puede incluir al menos dos mecanismos conocidos. El medicamento puede iniciar la formación de anticuerpos y propagar la fijación de complemento y subsecuente consumo de neutrófilos. Otro mecanismo incluye la circulación de complejos inmunes formados como respuesta a la medicación, los cuales se adhieren y destruyen neutrófilos (11).

Existe, hasta la fecha, un número importante de reportes de casos que han descrito la aparición de leucopenia y de neutropenia como asociadas a la utilización de quetiapina administrada de manera

aislada (14-21), o simultáneamente con otros psicofármacos; con dicha combinación se observan frecuencias más elevadas de estos efectos adversos. Se ha planteado la hipótesis de que existen interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que, quizá, expliquen este fenómeno cuando se combinan quetiapina con clozapina o valproato (22,23). En el caso particular del valproato, se cree que la inhibición sobre la CYP3A4 y la CYP2D6 puede ser la responsable del aumento hasta de un 77% en los niveles plasmáticos de quetiapina (24).

Un estudio llevado a cabo por King y colaboradores en 618 adultos con diagnóstico de esquizofrenia demostró una incidencia de neutropenia asociada a quetiapina en un 1,6% (25).

El inicio del efecto es variable. Los reportes de casos publicados incluyen pacientes que desarrollan neutropenia desde dos días después (14) y hasta dos meses después de iniciada la terapia con quetiapina (17,18). En algunos casos el efecto parece ser dosis-dependiente (18,19,25). Las dosis de quetiapina utilizadas varían entre 50 y 1.000 mg día.

En el caso que reportamos se demuestra una clara relación cronológica y causal entre la terapia con quetiapina y el desarrollo de neutropenia. Ninguno de los medicamentos administrados a este paciente (tigeciclina, omeprazol y dalteparina) ha sido asociado a la aparición de neu-

tropenia o leucopenia como efecto reportado u observado en estudios clínicos o reportes postmercado. Antes de iniciar al tratamiento se tenía un conteo de neutrófilos dentro de límites normales, que disminuyeron con el tratamiento y regresaron a valores normales al suspenderse la medicación.

Tabla 2. Resultados del Cuadro Hemático (conteo de leucocitos y neutrófilos) en el periodo de tratamiento con quetiapina

Momento del examen	Leucocitos (x mm ³)	Neutrófilos (x mm ³)
Dos días antes de inicio de quetiapina	12.700	9.250
Tres días después de inicio de quetiapina	6.940	2.260
Cinco días de tratamiento con quetiapina	5.800	1.240
Siete días de tratamiento con quetiapina	5.640	200
Un día después de suspender quetiapina	6.600	370
Cuatro días después de la suspensión	8.740	2.530

Conclusiones

Aun cuando el riesgo de neutropenia asociado al uso de quetiapina es más bajo que con otros psicofármacos, y a pesar de que no existan guías ni consensos al respecto, consideramos que este y otros reportes recalcan la importancia de implementar rutina-

riamente el monitoreo con cuadro hemático tanto al inicio de la administración de quetiapina como al cabo de una a dos semanas, y de manera periódica, en aquellos pacientes que requieren su uso crónico.

Diferentes reportes han evidenciado que la combinación de quetiapina con otros medicamentos como la clozapina o el valproato aumenta considerablemente el riesgo de leucopenia y neutropenia, por lo que dicha combinación debería evitarse, pero siempre sopesando la relación riesgo-beneficio.

Por otro lado, y con el fin de alimentar las bases de datos en farmacovigilancia, se debe verificar que siempre se realicen los reportes a las entidades regulatorias, por parte de los médicos y del personal de salud en general.

Consecuentemente con la morbilidad que acarrea este tipo de situaciones, se hace imperativo el desarrollo de estudios controlados y a largo plazo, para evaluar la verdadera incidencia de neutropenia en el uso de quetiapina.

Referencias

1. Skrobik Y. Delirium prevention and treatment. *Crit Care Clin.* 2009;25(3): 585-91.
2. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med.* 2009;37(10 Suppl):S331-6.
3. Vaishnavi S, Rao V, Fann JR. Neuropsychiatric problems after traumatic brain injury: unraveling the silent epidemic. *Psychosomatics.* 2009;50(3):198-205.
4. Nakase-Thompson R, Sherer M, Yablou SA, Nick TG, Trzepacz PT. Acute confusion following traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2004;18(2):131-42.
5. Markowitz J, Narasimhan M. Delirium and antipsychotics: a systematic review of epidemiology and somatic treatment options. *Psychiatry (Edgmont).* 2008;5(10):29-36.
6. Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics.* 2002;43(3):171-4.
7. Sasaki Y, Matsuyama T, Inoue S, Sunami T, Inoue T, Denda K, et al. A prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(11):1316-21.
8. Lee KU, Won WY, Lee HK, Kweon YS, Lee CT, Pae CU, et al. Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005;20(6):311-4.
9. Pae CU, Lee SJ, Lee CU, Lee C, Paik IH: A pilot trial of quetiapine for the treatment of patients with delirium. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19(2):125-7.
10. Adverse effects of the atypical antipsychotics. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 12:17-22.
11. Watts R. Neutropenia. In: Greer J, Foerster J, Arber D, Glader B, Means R. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 12th Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2008. p. 1527-47.
12. Electronic Medicines Compendium [Internet]. Leatherhead: Datapharm Communications SPC. [Internet] 2009 Mar 27 [2009 Oct 28]. Disponible en: http://emc.medicines.org.uk/medicine/2295/SPC/Seroquel/#UNDESIRABLE_EFFECTS
13. Duggal HS, Singh I. Psychotropic drug-induced neutropenia. *Drugs Today (Barc).* 2005; 41(8):517-26.

14. Croarkin P, Rayner T. Acute neutropenia in a patient treated with quetiapine. *Psychosomatics*. 2001;42(4):368.
15. Jackson RS. Continuing treatment with novel antipsychotic drugs despite leukopenia or thrombocytopenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(7):706-7.
16. Cowan C, Oakley C. Leukopenia and neutropenia induced by quetiapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(1):292-4.
17. Ruhé HG, Becker HE, Jessurun P, Marees CH, Heeringa M, Vermeulen HD. Agranulocytosis and granulocytopenia associated with quetiapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104(4):311-3.
18. Clark N, Weissberg E, Noel J. Quetiapine and leukopenia. *Am J Psychiatry*. 2001;158(5):817-8.
19. Shankar BR. Quetiapine-induced leucopenia and thrombocytopenia. *Psychosomatics*. 2007; 48(6):530-1.
20. Iraqi A. A case report of pancytopenia with quetiapine use. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11(6):694.
21. Oluboka O, Haslam D, Lam T, Bown-De marco D. Quetiapine-induced leucopenia: possible dosage-related phenomenon. *Can J Psychiatry*. 2003;48(1):65-6.
22. Nair P, Lippmann S. Is leukopenia associated with divalproex and/or quetiapine? *Psychosomatics*. 2005;46(2):188-9.
23. Rahman A, Mican LM, Fischer C, Campbell AH. Evaluating the incidence of leukopenia and neutropenia with valproate, quetiapine, or the combination in children and adolescents. *Ann Pharmacother*. 2009;43(5):822-30.
24. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. Influence of age, gender, body weight, and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(2):81-5.
25. King DJ, Link CG, Kowalczyk B. A comparison of bd and tid dose regimens of quetiapine (Seroquel) in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;137(2):139-46.

Conflicto de interés: los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de interés en este artículo.

*Recibido para evaluación: 18 de julio del 2009
Aceptado para publicación: 10 de febrero del 2010*

*Correspondencia
Juan David Velásquez Tirado
Facultad de Medicina
Universidad Pontificia Bolivariana
Calle 78B No.72A-109
Medellín, Colombia
jdvelasqueztirado@gmail.com*