

### Leucopenia asociada al uso de risperidona: presentación de un caso y revisión de la literatura

#### Sr. Director:

El grupo de los fármacos antipsicóticos es ampliamente utilizado. Algunos de los efectos secundarios de estos fármacos son conocidos desde hace tiempo y ampliamente descritos en la literatura. Los llamados antipsicóticos atípicos (olanzapina, clozapina, quetiapina, risperidona) parecen tener una menor incidencia de algunos de los efectos secundarios clásicos de este grupo, como son los episodios de extrapiramidismo, a pesar de haberse relacionado con otros, como la mayor incidencia de diabetes mellitus<sup>1</sup>. Se han descrito casos de leucopenia asociados tanto a la administración de los antipsicóticos clásicos como con los antipsicóticos atípicos, pero con unos índices de afectación muy bajos, a excepción de la clozapina<sup>2</sup>. Presentamos un caso de neutropenia febril asociada a la administración de risperidona.

Se trata de un paciente varón de 69 años, fumador de 37 paquetes año y con antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica, artropatía psoriásica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un patrón obstructivo grave (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1], 32%; capacidad vital forzada [FVC], 60%).

Acudió a Urgencias por episodios ocasionales de desorientación temporoespacial hasta presentar un cuadro de agitación psicomotriz grave que originó la consulta en Urgencias. El paciente había sido dado de alta de otro centro una semana antes, cuyo ingreso fue motivado por descompensación de su EPOC, hallazgo de fibrilación auricular (FA) no conocida y una trombosis venosa profunda en la extremidad inferior derecha. Estaba en tratamiento con captopril (25 mg/8 h), diltiazem (120 mg/12 h), amiodarona (200 mg/día), simvastatina (20 mg/día), sintrom y broncodilatadores inhalados (salmeterol + fluticasona y bromuro de ipratropio). Al ingreso el paciente presentaba una intensa agitación psicomotriz y desorientación temporoespacial, sin una focalidad neurológica clara, estaba normotenso y apirético y se objetivaron algunos roncus espiratorios dispersos en la auscultación pulmonar, así como FA con frecuencia ventricular promedio de 90 x'. El resto de exploración por aparatos

era anodina. La analítica de ingreso fue la siguiente: hematies,  $4,2 \cdot 10^6$ /ul; hematocrito (Hto), 41,5%; hemoglobina (Hb), 14,1 g/dl; volumen corpuscular medio (VCM), 98,8 fl; 14.100 leucocitos; neutrófilos, 65%; linfocitos, 6%; monocitos, 9%; plaquetas, 106.000/ul; glucosa, 117 mg/dl; urea, 52 mg/dl; creatinina, 1,2 mg/dl; Na<sup>+</sup>, 141 mmol/l; K<sup>+</sup>, 3,9 mmol/l; tiempo de protrombina (TP), 41%; INR, 1,75. La radiología de tórax no evidenció condensaciones ni otras alteraciones significativas.

Se practicó una tomografía computarizada (TC) craneal que fue normal.

Se orientó el cuadro clínico como un síndrome confusional agudo y se inició pauta de tratamiento con risperidona (1 mg/12 h). El paciente fue dado de alta 6 días después del ingreso con una completa resolución del cuadro sin que se pudiera evidenciar alguna causa orgánica, se mantuvo su tratamiento previo habitual y se añadió risperidona (0,5 mg/12 h).

Cuatro semanas después del alta el paciente acudió de nuevo a Urgencias por un cuadro febril de 48 horas de evolución, sin una sintomatología específica acompañante. En la analítica de ingreso destacaba un hemograma con 700 leucocitos, 127.000 plaquetas/ul,  $2,94 \cdot 10^6$  hematies; Hto, 27,6%; Hb, 9,2 g/dl; VCM, 93,9 fl; urea, 61 mg/dl; creatinina, 1,4 mg/dl; Na<sup>+</sup>, 128 mmol/l; K<sup>+</sup>, 3,7 mmol/l; bilirrubina, 1,8 mg/dl; aspartato aminotransferasa (AST), 36 UI/l; TP, 16%; INR, 4,07. El sedimento de orina fue normal. La radiología de tórax no evidenció condensaciones. La ecografía abdominal y reno-vésico-prostática fueron normales. Se practicaron hemocultivos seriados y urinocultivo que fueron negativos.

Se suspendió el tratamiento con risperidona y se inició tratamiento antibiótico empírico con imipenem con rápida mejoría clínica y remisión del cuadro febril en las siguientes 48 horas. En los días siguientes se normalizó progresivamente el hemograma y se corrigió el trastorno electrolítico y la función renal. En el momento del alta, 9 días después, la serie blanca se había normalizado: 8.700 leucocitos; neutrófilos, 71%; linfocitos, 19%; monocitos, 10%.

En la literatura se describe una incidencia de un caso de agranulocitosis por cada 1.300 pacientes tratados con clorpromazina, 1 ó 2 casos por cada 100 pacientes tratados con clozapina, considerándose obligado el recuento leucocitario durante los 6 primeros meses y 2 casos por millón de pacientes tratados con olanzapina, en cambio su relación con risperidona parece excepcional.

Tras una amplia revisión de la literatura hemos encontrado 8 casos descritos hasta el momento. En uno de ellos se detectó una infección concomitante con influenza virus<sup>3</sup>. En otro coincidieron síntomas de un resfriado común y, al repetir tratamiento con risperidona 2 años después, no se produjeron alteraciones en el recuento de leucocitos<sup>4</sup>. En un tercer caso se utilizó la risperidona después de un episodio de neutropenia durante el tratamiento con clozapina, apareciendo también leucopenia con la risperidona<sup>5</sup>. El cuarto caso hace referencia a una paciente de 19 años que presentó una neutropenia febril relacionada con el tratamiento con clozapina, y posteriormente episodios sucesivos de leucopenia al realizar tratamientos con perfenacina, olanzapina y risperidona<sup>6</sup>. El quinto caso hace referencia a una paciente de 40 años en la que se detectaron episodios de leucopenia al realizar tratamientos sucesivos con clorpromazina, haloperidol, zuclopentixol y finalmente risperidona<sup>7</sup>. El sexto caso hace referencia a un paciente adolescente de origen africano que sufrió un episodio de leucopenia a los 10 días de iniciar tratamiento con risperidona (4 mg/día), con una correcta evolución al suspender el tratamiento y que no presentó problemas al recibir posteriormente olanzapina<sup>8</sup>. Los dos casos restantes<sup>9,10</sup> son comunicaciones puntuales a propósito de un caso.

Actualmente se considera la risperidona como un fármaco seguro en relación con posibles discrasias sanguíneas y se señala adecuado su uso como alternativa cuando aparece una leucopenia asociada a otros antipsicóticos.

Nos parece interesante este caso por diversas razones. En primer lugar por el reducido número de casos descritos en la literatura en los que se relaciona el uso de risperidona con la aparición de leucopenia. Además, en la mayoría de casos publicados se había producido leucopenia previamente con otros antipsicóticos. En la mayor parte de los casos se describe una leucopenia sin otras complicaciones, en cambio en nuestro caso se presentó como una neutropenia grave febril. Comparte con los otros casos descritos la detección de la leucopenia durante las dos primeras semanas tras el inicio del tratamiento y la rápida mejoría del paciente una vez suspendida la administración del fármaco.

Creemos que la risperidona sigue siendo un fármaco seguro y con una buena relación riesgo-beneficio; conviene, sin embargo, no olvidar estos casos aislados de leucopenia, alguno de ellos con potencial gravedad, que no parecen tener relación con las dosis administradas o acumuladas sino tratarse de un efecto secundario de carácter idiosincrático.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Koro C, Fedder D, L'Italien G, Weiss S, Magder L, Kreyenbuhl J, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002;325(7358):243.
2. Alvir MJ, Liebermann JA, Saferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*. 1993;329(3):162-7.
3. Meylan C, Bondolfi G, Aubert AC, Baumann P. Reversible neutropenia during a cold: possible involvement of risperidone? A case report. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995;5(1):1-2; discussion 3.
4. Bondolfi G, Morena P, Dascal DR, Bertschy G. Risperidone and reversible neutropenia: a negative rechallenge. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1996;6(3):257.
5. Dernovsek MZ, Tavcar R. Olanzapine appears hematologically safe in patients who developed blood dyscrasia on clozapine and risperidone. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15(4):237-8.
6. Hong X, Wang X. Agranulocytosis and neutropenia with typical and atypical neuroleptics. *Am J Psychiatry*. 2000;158:1736-7.
7. Finkel B, Lerner AG, Oyffe I, Sigal M. Risperidone associated agranulocytosis. *Am J Psychiatry*. 1998;155(6):855-6.
8. Etain B, Roubald L, Le Heuzey MF, Mouren Simeoni MV. A case of leucopenia in treatment with risperidone in an adolescent. *Encephale*. 2000;26(5):81-4.
9. Dernovsek MZ, Tavcar R. Risperidone-induced leucopenia and neutropenia. *Br J Psychiatry*. 1997;171:393-4.
10. Biswas A, Mittal P, Chaturvedi S, Prasad A. Risperidone induced cytopenias. *J Assoc Physicians India*. 2000;48(11):1122-3.

F. X. López Altimiras<sup>a</sup>, F. J. Muñoz Rodríguez<sup>a</sup>,  
y S. Escoté Llobet<sup>b</sup>  
*Servicios de <sup>a</sup> Medicina Interna y <sup>b</sup> Psiquiatría.  
Hospital de Mollet. Barcelona.*