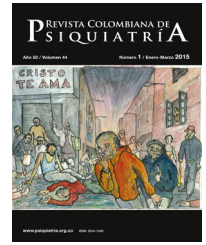




REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Reporte de caso

Efectos Adversos Hematológicos Asociados con Olanzapina en Adolescentes con Anorexia Nerviosa: Reporte de 3 Casos



Elard Bottoni-Tito y Wendy Messa-Aguilar*

Departamento de Salud Mental, Unidad de Psiquiatría Infanto Juvenil, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Essalud, Lima, Perú

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de agosto de 2021

Aceptado el 18 de octubre de 2021

On-line el 3 de enero de 2022

Palabras clave:

Olanzapina

Anorexia nerviosa

Adolescente

Neutropenia

Anemia

RESUMEN

Objetivos: Describir los efectos adversos hematológicos en adolescentes con anorexia nerviosa que toman olanzapina.

Métodos: Reporte de serie de casos.

Reporte de caso: En los casos reportados (2 mujeres y 1 varón) se evidenciaron alteraciones de las series sanguíneas tras el inicio de olanzapina y una recuperación rápida de los valores de plaquetas y neutrófilos tras la suspensión del fármaco. Los valores bajos de hemoglobina persistieron más que en las otras series. Dichas alteraciones se hicieron más ostensibles al incrementarse la dosis de olanzapina a 5 mg/día (dosis inicial, 2,5 mg/día). Cabe resaltar que antes del inicio del psicofármaco 2 de los pacientes ya tenían valores en la banda de la neutropenia leve, que fueron empeorando a medida que se instalaba el antipsicótico. En uno de los pacientes solo se redujeron los valores de neutrófilos junto con anemia leve.

Conclusiones: Este es el primer reporte de casos de alteraciones hematológicas en adolescentes con anorexia nerviosa que toman olanzapina, y se hallaron valores de pancitopenia en 2 de los 3 casos estudiados. Se debería considerar una mayor vigilancia hematológica en dicha población al iniciar el tratamiento con olanzapina y replantear nuestros conocimientos en cuanto a la frecuencia de dichos efectos secundarios.

© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Haematological Adverse Effects Associated with Olanzapine in Adolescents with Anorexia Nervosa: Three Case Reports

ABSTRACT

Objectives: To describe haematological adverse effects in adolescents with anorexia nervosa who are taking olanzapine.

Methods: Case series report.

Case report: The reported cases (two female patients and one male) were found to have blood test abnormalities after starting olanzapine and to rapidly recover their platelet and

Keywords:

Olanzapine

Anorexia nervosa

Adolescent

Neutropenia

Anaemia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: wenles.3@gmail.com (W. Messa-Aguilar).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2021.10.009>

0034-7450/© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

neutrophil values after the drug was discontinued. Low haemoglobin values persisted longer than observed in other series. These abnormalities became more noticeable when the dose of olanzapine was increased to 5 mg/day (initial dose 2.5 mg/day). It should be noted that two of the patients already had values indicative of mild neutropenia before they started the antipsychotic drug, and that these worsened as they continued taking the drug. In one of the patients there was only a decrease in neutrophil values, as well as mild anaemia.

Conclusions: This first case series of haematological abnormalities in adolescents with anorexia nervosa who are taking olanzapine found values corresponding to pancytopenia in two of the three cases reported. It would be worthwhile to consider heightening haematological surveillance in this population when starting treatment with olanzapine and rethinking our knowledge regarding the frequency of these side effects.

© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Cuando los pacientes adolescentes con anorexia nervosa están muy agitados o se resisten a la realimentación, la olanzapina es una opción a la que se puede recurrir¹. Sin embargo, como es conocido, el riesgo de efectos adversos en la población pediátrica y adolescente es mayor que para su contraparte adulta. La mayoría de los efectos adversos asociados con olanzapina no son serios, pero algunos podrían poner en riesgo la vida, como las discrasias sanguíneas, y la leucocitopenia y la agranulocitosis se presentan en 1/10.000 pacientes tratados².

Se han publicado varios estudios en relación con alteraciones hematológicas en pacientes con anorexia. Miller et al.³, en un estudio comunitario de 215 mujeres con anorexia, encontraron unas prevalencias de anemia del 39%, de trombocitopenia del 5% y de leucocitopenia del 34%. Una revisión de estudios de Hutter et al.⁴ notificó unas prevalencias de anemia del 21-39%, de leucocitopenia del 29-39% y de trombocitopenia del 5-11% en pacientes con anorexia nerviosa.

En el estudio de De Fillipo et al.⁵ en 2016, en una población de 318 pacientes con anorexia se encontró que el 16,7% tenían anemia; el 7,9%, neutropenia y el 8,9%, trombocitopenia. Se halló la combinación de 2 tipos de citopenia en el 8,7% de los pacientes (anemia y neutropenia en el 3,8%, anemia y trombocitopenia en el 2,6% y neutropenia con trombocitopenia en el 2,3%); los pacientes pancitopénicos fueron solo el 1,1% del total.

Más recientemente Walsh et al.⁶ han hallado que, de una población de 798 pacientes con anorexia nerviosa, tenían anemia el 16,4% de los pacientes con AN-R y el 20,2% de los pacientes con AN-B/P. Se encontró trombocitopenia en el 7,4% de los que tenían AN-R, el 5,2% de aquellos con AN-B/P. Se halló leucocitopenia con mayor frecuencia en pacientes con AN-R (50,5%) que con AN-B/P (36,8%) ($p < 0,001$).

Las alteraciones hematológicas en tratados con psicofármacos son variadas. Entre los fármacos psicoactivos, los antipsicóticos, no solo clozapina sino también olanzapina y las fenotiacinas como clorpromazina, son las causas más comunes de neutropenia y agranulocitosis.

Sin duda, el fármaco más asociado es la clozapina, un antipsicótico ligado a agranulocitosis que requiere un control hematológico durante su empleo. Los primeros reportes de dicho efecto datan de 1977 con la investigación de Amsler et al., y se han repetido en varios países.

En relación con la olanzapina y su potencial para causar alteraciones hematológicas, han surgido varios reportes de casos. Se han publicado casos de leucocitopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia y eosinofilia. El grueso de trabajos se ha centrado en la descripción de neutropenia en pacientes con olanzapine; así pues Kodesh et al.⁷ informan sobre tres pacientes que desarrollan leucopenia dosis dependiente proponiendo permitir con olanzapina a dosis menores. Sin embargo, tanto Steinwachs et al. como Meissner et al. reportan dos casos cada uno sobre leucopenia inducida por olanzapina, revirtiéndose al suspender el fármaco y uno de ellos volviendo a presentar alteraciones hematológicas cuando se reexpuso al fármaco^{8,9}. Buchman et al. informan sobre un caso de neutropenia febril que remitió tras la interrupción inmediata¹⁰.

El objetivo del presente estudio es reportar 3 casos de alteraciones hematológicas por olanzapina en pacientes adolescentes con diagnóstico de anorexia nerviosa, describir sus características y realzar la importancia de dichos efectos adversos en la población afectada para tomar las medidas preventivas correspondientes.

Caso 1

Adolescente mujer de 12 años, con inicio de síntomas de anorexia nerviosa 3 meses antes del ingreso. Acudió por síntomas depresivos y empeoramiento de la restricción alimenticia. Recibió durante 3 meses sertralina, topiramato y clonazepam, con pobre respuesta. Al examen físico, se la apreciaba muy adelgazada, pero hemodinámicamente estable. Al examen mental se encontraba despierta, orientada, con ánimo triste y pensamiento con ideas sobrevaloradas de culpa y distorsión de imagen corporal, sin síntomas psicóticos, exigía el alta, estaba poco tolerante a la frustración y tenía nula conciencia de enfermedad. Se tomó un hemograma de inicio: hemoglobina en 12,9 g/dl, leucocitos en $2,89 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos en $1,87 \times 10^3/\mu\text{l}$ y plaquetas en $188 \times 10^3/\mu\text{l}$, que muestra leucocitopenia con neutropenia leve. Se inició olanzapina a 2,5 mg/día y sertralina 50 mg/día. Al tercer día se incrementó la dosis de olanzapina a 5 mg/día. Un hemograma de control el día 7 mostró hemoglobina en 10,6 g/dl, leucocitos en $4,57 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos en $1,73 \times 10^3/\mu\text{l}$ y plaquetas en $136 \times 10^3/\mu\text{l}$. El día 9, otro hemograma de control evidenció pancitopenia: hemoglobina en 9,4 g/dl, leucocitos en $3,15 \times$

$10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos $1,28 \times 10^3/\mu\text{l}$ y plaquetas en $117 \times 10^3/\mu\text{l}$. El día 12 se decidió suspender la olanzapina debido a un tercer hemograma con hemoglobina en 9,4 g/dl, leucocitos en $2,79 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos en $0,86 \times 10^3/\mu\text{l}$ y plaquetas en $154 \times 10^3/\mu\text{l}$. El día siguiente, la reducción de los valores de leucocitos ($2,18 \times 10^3/\mu\text{l}$) y neutrófilos ($0,55 \times 10^3/\mu\text{l}$) era mayor. Sin embargo, para el día 14 mejoraban los parámetros de leucocitos y plaquetas. Se hicieron múltiples controles posteriores, y para el día 25 se evidenciaba un hemograma con hemoglobina en 9,3 g/dl, leucocitos en $4,01 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos en $1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ y plaquetas en $295 \times 10^3/\mu\text{l}$. Se decidió agregar aripiprazol 2,5 mg/día. El día 39 se habían normalizado los valores de leucocitos, pero persistía la anemia. Se dio el alta el día 44 con anemia leve en tratamiento nutricional, vitaminas y psicofármacos (sertralina 50 mg/día, aripiprazol 2,5 mg/día y clonazepam 0,75 mg/día (fig. 1).

Caso 2

Una adolescente de 12 años con anorexia nerviosa 9 meses antes del ingreso acudió por disminución de la ingesta de alimentos, que se hizo más evidente en los 4 meses previos, reducción de peso de aproximadamente 8 kg, amenorrea y ánimo triste. No tiene otros antecedentes médicos de importancia. Ingresó con un índice de masa corporal (IMC) de 12,75 y hemodinámicamente estable. Al examen mental estaba despierta, orientada y poco asequible, no hacía contacto visual con el entrevistador, con discurso forzado, pensamiento de curso conservado con distorsiones cognitivas, alteraciones de la imagen corporal; no muestra síntomas psicóticos; tiene pobre tolerancia a la frustración y se muestra irritable cuando se la confronta respecto a la ingesta alimenticia, con parcial conciencia de enfermedad mental. El hemograma al ingreso muestra hemoglobina en 13,7 g/dl, recuento absoluto de leucocitos de $3,18 \times 10^3/\mu\text{l}$ y neutrófilos de $1,22 \times 10^3/\mu\text{l}$ y plaquetas en $161 \times 10^3/\mu\text{l}$, que evidencia leucocitopenia con neutropenia leve. Se inició olanzapina 2,5 mg/día y sertralina 50 mg/día. Desde el día 2 al 7 se aumentó la dosis de olanzapina a 5 mg/día. El séptimo día de hospitalización, el hemograma de control evidenció anemia leve de 11,3 g/dl, leucocitopenia de $2,7 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutropenia moderada de $0,74 \times 10^3/\mu\text{l}$ y trombocitopenia de $140 \times 10^3/\mu\text{l}$. La evaluación de un hematólogo pediatra planteó como primera posibilidad que fuera secundaria a fármacos, por lo que se decidió suspender la olanzapina y hacer hemogramas de control más seguidos. El día 8 de hospitalización la hemoglobina estaba en 11,8 g/dl, los leucocitos en $2,5 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos en $1,11 \times 10^3/\mu\text{l}$ y plaquetas en $181 \times 10^3/\mu\text{l}$. Para el día 15 (a los 7 días de suspenderse la olanzapina) se evidenciaba un aumento del recuento de la serie blanca y las plaquetas, aunque persistía baja la hemoglobina. Se decidió el alta con tratamiento nutricional, antidepresivo y vitaminas. A los 4 días del alta hizo un hemograma de control que mostraba la persistencia de normalidad de la serie blanca y plaquetas, pero con anemia leve (fig. 2).

Caso 3

Adolescente varón de 14 años, con antecedente de anorexia nerviosa de 12 meses de enfermedad, acudió por

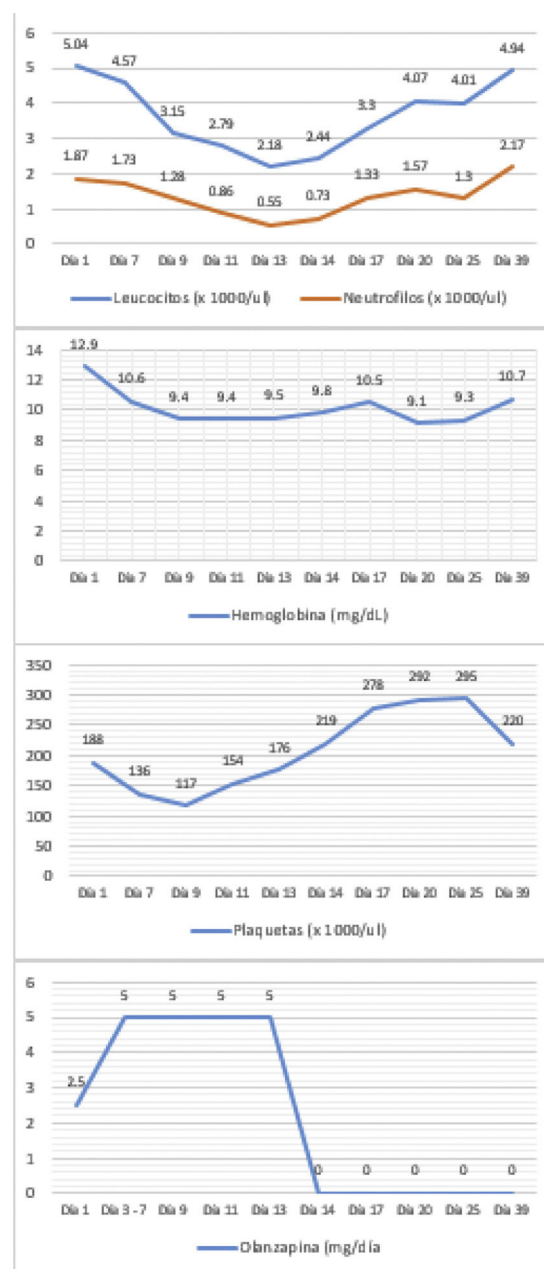


Figura 1 – Cambios hematológicos y dosis de olanzapina del caso 1.

disminución marcada del peso, inapetencia y distorsión de imagen corporal. Realiza ejercicios extenuantes y dietas restrictivas. Al examen mental estaba despierto y orientado, con distorsión de imagen corporal, afecto restringido, ánimo eutímico, bradipsíquico y con nula conciencia de enfermedad. El hemograma al ingreso mostró hemoglobina en 13,9 g/dl, leucocitos en $5,66 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos en $2,49 \times 10^3/\mu\text{l}$ y plaquetas en $199 \times 10^3/\mu\text{l}$. Se inició olanzapina 2,5 mg/día y sertralina 50 mg/día. El tercer día se aumentó la dosis de olanzapina a 5 mg/día. El séptimo día de hospitalización el hemograma de control mostró hemoglobina en 12,3 g/dl, leucocitos en $6 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos en $2,26 \times 10^3/\mu\text{l}$ y plaquetas en $187 \times 10^3/\mu\text{l}$. El día 10 de estancia antes de aumentar la

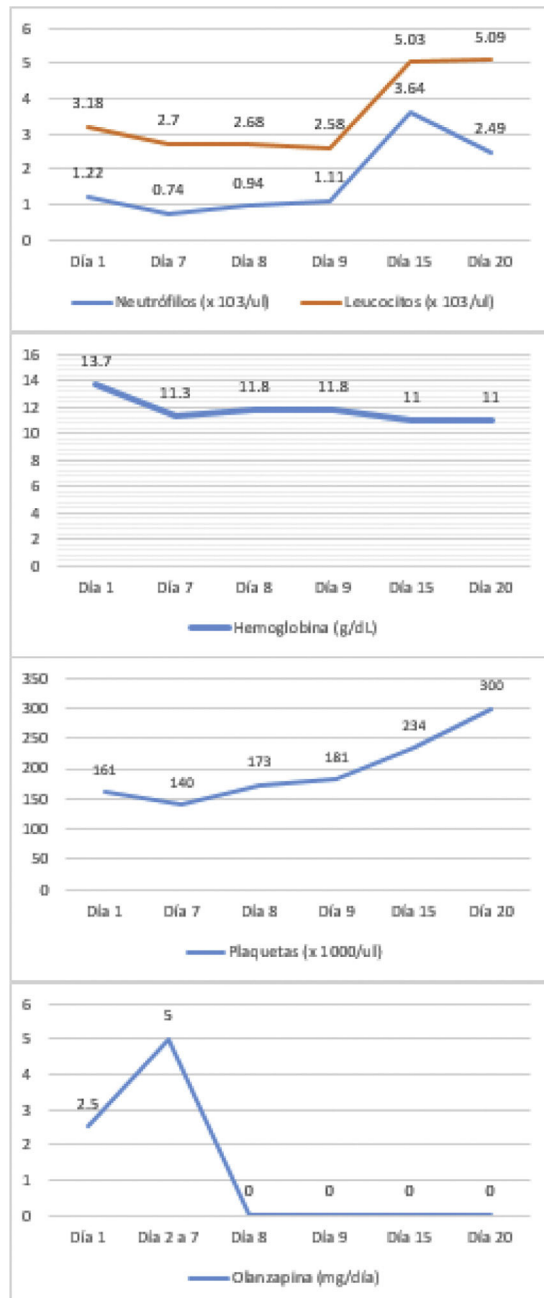


Figura 2 – Cambios hematológicos y dosis de olanzapina del caso 2.

dosis de olanzapina, se decidió un nuevo hemograma de control, que mostró alteraciones hematológicas (hemoglobina en 10,8 g/dl, leucocitos en $3,49 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos en $1,63 \times 10^3/\mu\text{l}$ y plaquetas en $189 \times 10^3/\mu\text{l}$) que podrían generar en el corto plazo una alteración significativa como una neutropenia, por lo que se decidió suspender el antipsicótico. El día 12 se verificó la mejora de la serie blanca y las plaquetas, aunque persistía la anemia (hemoglobina en 9,7 g/dl, leucocitos en $4,21 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos en $2,05 \times 10^3/\mu\text{l}$ y plaquetas en $219 \times 10^3/\mu\text{l}$), por lo que se decidió instaurar otro antipsicótico (risperidona). No hubo más alteraciones del hemograma, aunque persistía la anemia (fig. 3).

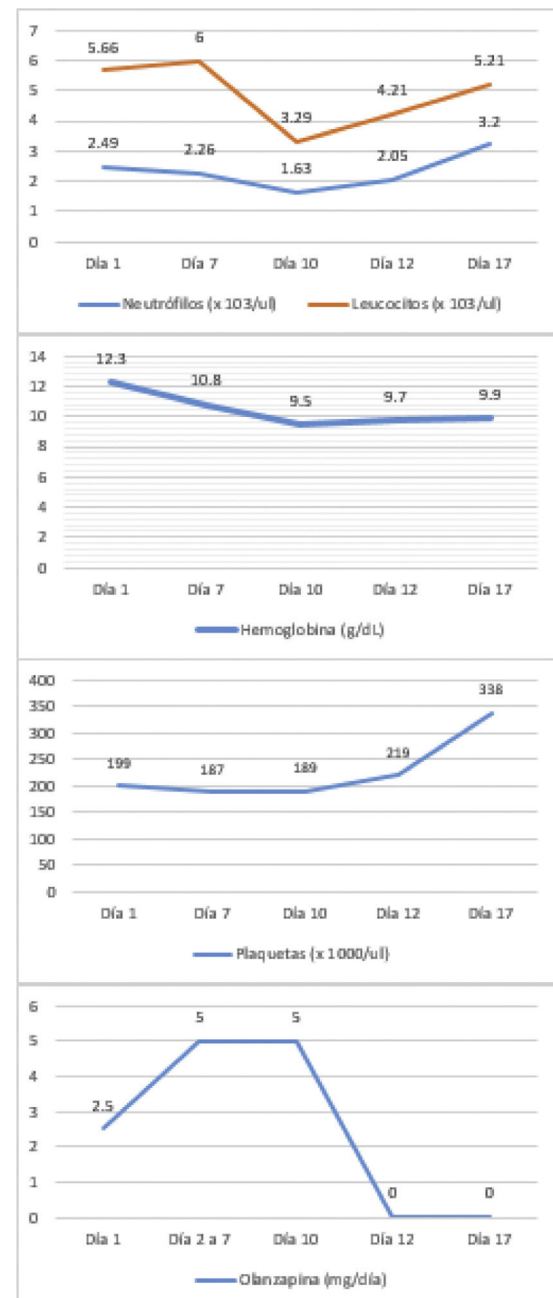


Figura 3 – Cambios hematológicos y dosis de olanzapina del caso 3.

Discusión

Si bien es cierto que son múltiples los reportes de casos de alteraciones hematológicas en adultos que toman olanzapina, son pocos los artículos sobre ese riesgo en adolescentes y no hay ninguno que investigue específicamente dichos efectos en pacientes con trastorno de conducta alimentaria. La investigación de Kodesh et al.⁷ reporta el caso de un paciente adolescente esquizofrénico que desarrolló neutropenia tras el inicio de la olanzapina. Dicha disminución fue transitoria y no se le retiró el fármaco en estudio. Dugal et al.¹¹ reportan neutropenia inducida por olanzapina en un adolescente con trastorno bipolar. Freedman et al.¹² también presentan el caso

de un adolescente psicótico en el que se desarrolló agranulocitosis inducida por olanzapina.

Se han reportado casos de pancitopenia en adultos. Onofrij et al.¹³ y Maurier et al.¹⁴ reportaron casos de pancitopenia en adultos tratados con olanzapina. En el 2017, Pang et al.¹⁵ reportaron el caso de un varón esquizofrénico de 50 años que sufrió una pancitopenia tras el inicio de la olanzapina.

En la primera paciente de nuestra serie se aprecia que antes de iniciar la toma del antipsicótico ya tenía leucocitopenia y neutropenia leve, condiciones que empeoraron rápidamente tras iniciarse la olanzapina (2,5 mg/día) y se sumaron al deterioro de la serie roja y las plaquetas. Cabe resaltar que, al subir la dosis a 5 mg/día, los efectos deletéreos en las 3 series se intensificaron. El máximo declive fue en la serie blanca (hasta una neutropenia moderada), mientras que la anemia y la trombocitopenia eran de carácter leve. Se produjo una recuperación rápida de las plaquetas y los neutrófilos tras la suspensión del fármaco. Los valores bajos de hemoglobina permanecieron alterados hasta el momento del alta.

En la segunda paciente se objetivó también una neutropenia de base. Con el inicio del antipsicótico se produjo una disminución de las plaquetas y la hemoglobina y los valores de neutropenia cayeron a un nivel moderado. Cabe resaltar que, como en el primer caso, la primera serie en recuperarse fue la plaquetaria, seguida de los neutrófilos, y hasta el final del internamiento se mantuvo con anemia leve.

En el tercer paciente se encontraron inicialmente valores normales en las 3 series sanguíneas. Durante la administración del fármaco se observó una disminución de los valores de neutrófilos sin caer en la neutropenia. Apareció una anemia leve.

La neutropenia inducida por fármacos suele manifestarse después de 1 o 2 semanas de exposición. El grado de neutropenia que se desarrolla depende de la dosis y la duración de la exposición. La agranulocitosis suele aparecer 3-4 semanas tras el inicio de la terapia y es más frecuente y tiende ser más grave en los ancianos. En nuestra serie no hubo casos de agranulocitosis.

La recuperación del recuento leucocitario suele ocurrir en las 3-4 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento. En nuestra serie de casos se produjo la recuperación entre los 12 y los 39 días. Como en la mayoría de los casos reportados, las alteraciones hematológicas se presentaron en el primer mes de iniciado el tratamiento con olanzapina. La caída más importante de los valores fue entre los 7 y los 14 días de iniciado el tratamiento. En ningún caso hubo necesidad de factor estimulador de colonias, y la serie blanca y las plaquetas se normalizaron con la suspensión de la olanzapina. Cabe resaltar la demora en llegar a parámetros normales de la serie roja en los 3 pacientes.

Se puede concluir que las alteraciones hematológicas tras la administración de olanzapina en nuestros pacientes empeoraron en 2, ya que dichas adolescentes tenían valores basales de leucocitos y neutrófilos bajos. Puede entenderse que dichas alteraciones iniciales pudieran correlacionarse con la enfermedad de fondo, pero es evidente que el empeoramiento de sus valores se relaciona con la olanzapina. Los 3 pacientes presentaron alteración de la serie roja y 2 de ellos, también trombocitopenia leve; en 2 de los pacientes el diagnóstico fue pancitopenia.

Se debe plantear la necesidad de controlar los valores hematológicos no solo al inicio del tratamiento, sino también la primera y la segunda semana de iniciado el esquema psicofarmacológico para detectar precozmente estas complicaciones que son potencialmente fatales y aparentemente están subestimadas.

Financiación

El reporte fue financiado por los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Resmark G, Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, Zeeck A. Treatment of anorexia nervosa—new evidence-based guidelines. *J Clin Med*. 2019;8:153.
2. León Caballero J, González Contreras L, Llobet Farré M, Ramos Perdigues S, Bulbena Vilarrasa A. Leucopenia y neutropenia de rápida evolución inducidas por olanzapina. *Neuropsiquiatría*. 2013;33:603-6.
3. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med*. 2005;165:561-6.
4. Hütter G, Ganepola S, Hofmann W. The hematology of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2009;42:293-300.
5. De Filippo E, Marra M, Alfinito F, Di Guglielmo ML, Majorano P, Cerciello G, et al. Hematological complications in anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70:1305-8.
6. Walsh K, Blalock D, Mehler P. Hematologic findings in a large sample of patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Am J Hematol*. 2020:95.
7. Kodesh A, Finkel B, Lerner A, Kretzmer G, Sigal M. Dose-dependent olanzapine-associated leukopenia: three case reports. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:117-9.
8. Steinwachs A, Grohmann R, Pedrosa F, Rütther E, Schwerdtner I. Two cases of olanzapine-induced reversible neutropenia. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32:154-6.
9. Meissner W, Schmidt T, Kupsch A, Trottenberg T, Lempert T. Reversible leucopenia related to olanzapine. *Mov Disord*. 1999;14:872-3.
10. Buchman N, Strous R, Ulman A, Lerner M, Kotler M. Olanzapine-induced leukopenia with human leukocyte antigen profiling. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:55-7.
11. Duggal HS, Gates C, Pathak PC. Olanzapine-induced neutropenia: mechanism and treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:234-5.
12. Freedman P, Ryan C, Coffey D. Olanzapine-induced agranulocytosis in an adolescent male with psychosis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21:185-9.
13. Onofrij M, Thomas A. One further case of pancytopenia induced by olanzapine in a Parkinson's disease patient. *Eur Neurol*. 2001;45:56-7.
14. Maurier F, Petitpain N, Guichard J, Javot L, Tréchet P. Olanzapine and pancytopenia with severe folate deficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:531-3.
15. Pang N, Thrichelvam N, Naing KO. Olanzapine-induced pancytopenia: a rare but worrying complication. *East Asian Arch Psychiatry*. 2017;27:35-7.