

# Clozapina, neutropenia y test de prednisona

## Clozapine, neutropenia and prednisone test

Cristian Wulff M.<sup>1</sup>

**Introduction:** Clozapine is one of the most efficient atypical neuroleptics to treat resistant schizophrenias. In 0.5 to 0.8% of the patients can produce a serious complication -agranulocytosis- that is potentially mortal. To detect opportunely this problem the treatment is monitored by regular white blood count and absolute neutrophil count. **Objective:** Measure the central reserve of neutrophils by means of the administration of prednisone in patients that receive clozapine and that they present a recount of leukocytes < of 3.500 mm<sup>3</sup> and/or of neutrophils < 2.000 mm<sup>3</sup>. **Method:** To 16 patients that present an or both conditions is administered prednisone 50 mgr. c/12 hrs oral during a day and the white blood count and absolute neutrophil count is repeated the morning of the following day. **Results.** The sixteen patients present an increase of the recount of neutrophils, average 5.863 mm<sup>3</sup> + 2.656, maximum 13.501, minimum 2.667. The basal recount average was 1.589 mm<sup>3</sup> + 244, maximum 1.975, minimum 1.095. **Conclusions:** Taking as reference the results of the administration of prednisone to healthy subjects in previous investigations, the central answer of the patients studied was considered satisfactory and in agreement to the protocol suggested by the medical hematologist continued with the habitual monitoring without subsequent complications.

**Key words:** neutropenia, clozapine, prednisone, prednisone test.

*Rev Chil Neuro-Psiquiat 2007; 45 (2): 114-119*

### Introducción

En la actualidad la clozapina es considerada como uno de los fármacos más efectivos para tratar las esquizofrenias resistentes en especial los síntomas negativos, los déficit cognoscitivos y los afectivos en que los neurolépticos típicos no son muy eficaces. Sin embargo, una complicación poco frecuente pero potencialmente grave, la agranulocitosis, la ha relegado a segunda o ter-

cera elección frente a nuevos fármacos de la mismas características<sup>1,2</sup>. Estos últimos sin embargo, pueden producir también agranulocitosis u otras complicaciones como el síndrome metabólico<sup>3</sup>. Cuando la clozapina se reintroduce al mercado después de la epidemia de agranulocitosis en Finlandia<sup>4</sup> se estima que este problema se presenta en 1 a 2% de los casos<sup>5</sup>. Luego en investigaciones posteriores se ha visto que esta complicación es menos frecuente, de un 0,5 a un 0,8%<sup>6-9</sup>. La

Recibido: 10 junio 2006

Aceptado: 22 septiembre 2006

<sup>1</sup> Clínica del Carmen. Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría. Santiago de Chile.

Declaración de intereses: ninguno.

neutropenia ocurre más a menudo, se manifiesta en alrededor de un 2,5 a 4% de los pacientes<sup>5,8,9</sup>, y por lo tanto, podemos concluir que en un número importante de casos es benigna y no progresa a una agranulocitosis.

Para detectar oportunamente estos efectos adversos Sandoz (hoy Novartis) dispuso de un sistema de monitoreo que consiste en el recuento periódico del número de leucocitos totales y neutrófilos en sangre periférica definiendo tres tipos de alarma según los resultados hematológicos<sup>10</sup>. En todas ellas la frecuencia de los exámenes aumenta y en las 2 y 3 se suspende el tratamiento, en el último caso definitivamente.

Para evitar exámenes y preocupaciones innecesarias al paciente es de gran interés diferenciar la neutropenia benigna de la agranulocitosis.

Una reserva medular de neutrófilos disponibles se considera crítica para la adecuada defensa del huésped contra de infecciones, por lo tanto la respuesta medular ante ciertos agentes -una neutrofilia- ha sido utilizada para estimar las reservas cuando se utilizan diversas drogas mielotóxicas<sup>11</sup>. Este trabajo compara la respuesta medular de pacientes tratados con clozapina que presentan neutropenia con la de personas normales frente a uno de estos agentes, los corticoides.

## Objetivo

Medir la reserva medular de neutrófilos mediante la administración de prednisona en pacientes que reciben clozapina y que presentan un recuento de leucocitos < de 3.500 mm<sup>3</sup> y/o de neutrófilos < 2.000 mm<sup>3</sup>.

## Metodología

Se seleccionan todos los pacientes tratados con clozapina por el autor, hospitalizados o ambulatorios, que presentan un recuento de leucocitos inferior a 3.500 por mm<sup>3</sup> y/o un recuento absoluto de neutrófilos menor a 2.000 mm<sup>3</sup>, entre los

años 1996 y 2006. Los cifras corresponden a los criterios de alarma dispuestos por el Laboratorio Novartis en su Servicio de Farmacovigilancia de Leponex<sup>10</sup>.

Dale DC y col<sup>11</sup> en 1975, realizan un estudio en que comparan diversos agentes que producen leucocitosis neutrofilica en el hombre. Concluyen que los glucocorticoides pueden usarse como agentes equivalentes a la endotoxina y etiocolonona para medir la respuesta de la reserva de neutrófilos, sin los inconvenientes que tienen ambas. Los resultados de esta investigación se utilizan como referencia para evaluar la respuesta de los pacientes que presentan neutropenia y a quienes se les administra prednisona.

De acuerdo a este mismo estudio para estimar la reserva medular, por indicación del médico hematólogo (Alfaro J)<sup>7</sup>, se da por un día una dosis total de 100 mg de prednisona oral, dividida en 50 mg cada 12 hrs, y se repite el recuento de leucocitos y recuento absoluto de neutrófilos en la mañana del día siguiente.

## Resultados

Desde 1992, año en el que se utilizó por primera vez la clozapina en un paciente grave hospitalizado se ha indicado el medicamento a 105 enfermos. Dieciséis pacientes presentan leucopenia y/o neutropenia en el período de observación, esto corresponde al 15,2% del total de pacientes expuestos al fármaco, Tabla 1.

En todos ellos se realiza el test de prednisona. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1

	Leucocitos	Pacientes	Neutrófilos	Pacientes
Alarma 1	3.000-3.499	3	1.500-2.000	9
Alarma 2	2.000-2.999	1	1.000-1.499	7
Alarma 3	< 2.000	0	< 1.000	0

Tabla 2

Paciente	Fecha	Basal		Post Prednisona		Incremento	
		Leucocitos	Neutrófilos	Leucocitos	Neutrófilos	Leucocitos	Neutrófilos
1	25 -Abr- 96	3.300	1.551	10.400	8.320	7.100	6.769
2	14 -Ene- 98	3.470	1.874	8.020	6.095	4.550	4.221
3	23 -Feb- 98	2.670	1.095	6.000	4.620	3.330	3.525
4	16 -Sep- 98	5.700	1.482	9.160	6.778	3.460	5.296
5	17 -Sep- 98	4.800	1.776	9.000	6.300	4.200	4.524
6	11 -Ene- 99	4.500	1.350	7.100	5.467	2.600	4.117
7	22 -Nov-99	4.400	1.892	7.600	5.776	3.200	3.884
8	21 -Sep- 00	7.150	1.645	11.600	9.280	4.450	7.635
9	03 -Oct- 00	4.900	1.813	8.000	4.480	3.100	2.667
10	04 -Ene- 01	3.000	1.410	10.600	9.116	7.600	7.706
11	23 -Feb- 04	5.200	1.851	8.100	6.269	2.900	4.418
12	31 -Jul- 04	4.300	1.892	10.300	7.828	6.000	5.936
13	04 -Feb- 05	5.800	1.740	9.300	6.603	3.500	4.863
14	04 -Jul- 05	5.900	1.947	8.600	6.622	2.700	4.675
15	06 -Mar-06	7.900	1.975	21.200	15.476	13.300	13.501
16	25 -Abr- 06	6.200	1.736	13.800	10.764	7.600	9.028

El recuento basal promedio de neutrófilos es de  $1.589 \pm 245$  por  $\text{mm}^3$ , máximo 1.975, mínimo 1.095, el incremento promedio post prednisona es de  $5.863 \pm 2.656$  por  $\text{mm}^3$ , máximo 13.501, mínimo 2.667.

Analizada la diferencia entre el recuento de neutrófilos basal y post prednisona mediante el test de Student para muestras pareadas da una  $p < 0,001$ , altamente significativa.

De los 105 pacientes tratados continúan tomando el medicamento 50; de estos, 10 presentaron neutropenia. De 23 se desconoce su situación actual, dos de ellos presentaron neutropenia. En los 32 restantes ocho suspenden el tratamiento por efectos adversos, cuatro por respuesta insatisfactoria, nueve fallecen y once rechazan el tratamiento por diferentes razones. De los siete pacientes que presentaron neutropenia y que no continuaron con el tratamiento en un solo caso el motivo de la suspensión del fármaco fue la decisión de un familiar atemorizado ante la posibilidad de una complicación potencialmente

mortal. No hubo ningún episodio de agranulocitosis durante el período de observación.

No se aprecia una diferencia significativa en el sexo de los pacientes, en la población de 105 pacientes el 71,6% son hombres, en los pacientes con neutropenia el 69,2%.

Los 50 pacientes que continúan en tratamiento tienen un promedio de  $7,9 \pm 4$  años con clozapina.

## Discusión

Según la investigación realizada por Dale D C y col<sup>11</sup>, la respuesta de un individuo sano a quien se le administra prednisona es un aumento promedio de los neutrófilos de  $4.628 \pm 1.364$  por  $\text{mm}^3$ , máximo 6.862, mínimo 2.497 (intervalo de confianza 95%, 3.913-5.342). El mecanismo más importante para este incremento es la liberación de leucocitos desde la reserva medular<sup>12,13</sup>.

Quince pacientes se encuentran dentro del ran-

go observado en individuos sanos, sólo uno presenta un incremento inferior, 2.267. De acuerdo al protocolo sugerido por el médico hematólogo (Alfaro J, comunicación personal, 04 abril 1996) -cuando exista un incremento de los neutrófilos mayor a 4.000 o se cumplan los criterios para la administración de clozapina establecidos por Novartis se puede continuar utilizando la droga hasta el control siguiente- a ninguno de estos pacientes se le suspendió el medicamento o se aumentó la frecuencia de controles hematológicos.

Posteriormente, algunos de ellos presentaron nuevamente neutropenias, siguiéndose el mismo procedimiento.

De acuerdo al protocolo no fue necesario repetir los exámenes cosa que fastidia a los pacientes y así se evitó un argumento frecuentemente esgrimido por ellos para rechazar el tratamiento.

La gran mayoría de las neutropenias son benignas y no tienen relación con la agranulocitosis<sup>14,15</sup>, ninguno de los 16 pacientes estudiados desarrolló esta complicación. En Chile<sup>7</sup>, en una serie de 914 pacientes tratados durante un período de cinco años con clozapina un 0,66% presenta agranulocitosis, sin embargo, un 20,85% presenta neutropenia, en el 16,7% casos leve. Como se dijo anteriormente la incidencia de neutropenia es mucho mayor que la de agranulocitosis.

Respecto a las causas, un recuento basal de leucocitos bajo es la única variable que se relaciona con una mayor probabilidad de neutropenias pero no así de agranulocitosis<sup>14</sup> lo que hace pensar en un mecanismo diferente para ambas condiciones. Se han invocado diferentes etiologías de la agranulocitosis, (inmunológicas, tóxicas, genéticas) sin llegar a una conclusión definitiva<sup>16-19</sup>.

Dada la eficacia de la clozapina para tratar esquizofrenias resistentes, indiscutida hasta hoy, se han hecho otros esfuerzos por distinguir las neutropenias benignas de las agranulocitosis utilizando factor estimulante de colonias de granu-

locitos y macrófagos (GM-CSF), un caso<sup>20</sup> y glucocorticoides endovenosos, tres casos<sup>21</sup>, ambos con resultados satisfactorios, pero limitados por el pequeño número de pacientes.

Personalmente he visto un caso de agranulocitosis, atendido por otro psiquiatra, que requirió hospitalización e indicación de GM-CSF. No se hizo el test de prednisona antes del tratamiento. Veinte días después del evento se le realiza la prueba, el recuento basal de leucocitos fue 3.300 por mm<sup>3</sup> y de neutrófilos 1.716 por mm<sup>3</sup>, post prednisona leucocitos 4.200 por mm<sup>3</sup>, neutrófilos 3.234 por mm<sup>3</sup>, un incremento de estos últimos de 1.518 por mm<sup>3</sup>, un resultado muy por lo bajo de los pacientes con neutropenia benigna (mínimo 2.667 por mm<sup>3</sup>). Esto sugeriría que este test tendría la posibilidad de discriminar entre una y otra complicación.

El uso de hidrocortisona por vía parenteral permitiría tener un resultado en un tiempo más breve, seis horas<sup>21</sup>, sin embargo, en el trabajo mencionado antes de Dale<sup>11</sup> este concluye que el aumento máximo de los neutrófilos ocurre a las seis horas de administrada la prednisona oral, por lo tanto también es posible realizar la prueba con este fármaco en un plazo inferior al que se utilizó en este trabajo.

## Conclusión

La respuesta medular estimulada por la administración de prednisona en pacientes tratados con clozapina con neutropenia benigna estuvo dentro de un rango normal. La prueba podría diferenciar esta condición de la agranulocitosis. Es un test no invasivo, rápido, bien tolerado y sin mayores complicaciones. Limitan los resultados de este estudio el número reducido de pacientes y la no realización de la prueba en pacientes con agranulocitosis previo al tratamiento con GM-CSF.

## Resumen

**Introducción:** La clozapina es uno de los neurolepticos atípicos más eficaces para tratar esquizofrenias resistentes. En un 0,5 a 0,8% de los pacientes puede producir una grave complicación -agranulocitosis- que es potencialmente mortal. Para detectar oportunamente este problema se monitorea el tratamiento mediante el recuento periódico de leucocitos y recuento absoluto de neutrófilos. **Objetivo:** Medir la reserva medular de neutrófilos mediante la administración de prednisona en pacientes que reciben clozapina y que presentan un recuento de leucocitos < de 3.500 mm<sup>3</sup> y/o de neutrófilos < 2.000 mm<sup>3</sup>. **Método:** A 16 pacientes que presentan una o ambas condiciones se les administra prednisona 50 mgr c/12 hrs oral durante un día y se repite el recuento de leucocitos y recuento absoluto de neutrófilos la mañana del día siguiente. **Resultados:** Los dieciseis pacientes presentan un aumento del recuento absoluto de neutrófilos, promedio 5.863 mm<sup>3</sup> ± 2.656, máximo 13.501, mínimo 2.667. El recuento basal absoluto de neutrófilos promedio fue 1.589 mm<sup>3</sup> ± 244, máximo 1.975, mínimo 1.095. **Conclusiones:** Tomando como referencia los resultados de la administración de prednisona a sujetos sanos en investigaciones anteriores, la respuesta medular de los pacientes estudiados se consideró satisfactoria y de acuerdo al protocolo sugerido por el médico hematólogo se continuó con el monitoreo habitual sin complicaciones posteriores.

**Palabras clave:** neutropenia, clozapina, prednisona, test de prednisona.

## Referencias

1. TIMA Antipsychotic Algorithm (2003). Disponible en URL: <http://www.dshs.state.tx.us/mh/programs/timascz1algo.pdf>
2. Ministerio de Salud de Chile, Protocolo Auge: Tratamiento de personas con primer episodio esquizofrenico, pag 10, 2004. Disponible en URL: [http://www.minsal.cl/ici/pr\\_auge\\_2004/ESQUIZOFRENIA.pdf](http://www.minsal.cl/ici/pr_auge_2004/ESQUIZOFRENIA.pdf)
3. Wirshing D. Adverse effects of atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2001; 62 [suppl 21]: 7-10.
4. Jungi W F, Fischer J, Senn H J, Hartlapp J, Poldinger W, Kunz H, et al. Frequent cases of agranulocytosis due to clozapin (Leponex) in eastern Switzerland. Schweiz Med Wochenschr 1977; 107 (49): 1861-4.
5. Fitton A, Heel R. Clozapine, a review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. Drugs 1990; 40 (5): 722-47.
6. Levoyer D, Martinet J P, Badiche A, Millet B. Ten years of clinical experience with clozapine about 170 patients. Encephale 2004; 30 (3): 285-95.
7. Alfaro J, Berdichevsky E, Holigue A, Wulff C. Neutropenia durante el tratamiento con clozapina no relacionada con la droga: ¿cuándo continuar con el tratamiento? Presentado en el XI Congreso Chileno de Hematología, 1996.
8. Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. Br J Psychiatry 1996; 169: 483-8.
9. Lambertenghi G. Blood dyscrasias in clozapine-treated patients in Italy. Haematologica 2000; 85: 233-7.
10. Servicio Farmacovigilancia Leponex, Novartis.
11. Dale D C, Fauci A S, Guerry D I V, Wolff S M. Comparison of agents producing a neutrophilic leukocytosis in man. Hydrocortisone, prednisone, endotoxin, and etiocholanolone. J Clin Invest 1975; 56 (4): 808-13.
12. Hansen P B, Knudsen L M, Johnsen H E, Hansen N E. Stimulation tests for the bone marrow neutrophil pool in malignancies. Leuk Lymphoma. 1995; 16 (3-4): 237-46.

13. Ko W S, Chen L M, Hwang S H, Hwang W S. Evaluation of marrow neutrophilic reserve in normal subjects and aplastic anemia patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1992; 49 (3): 189-93.
14. Gillman K. Paradoxical pattern of haematological risk with clozapine. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 88.
15. Esposito D, Rouillon F, Limosin F. Continuing clozapine treatment despite neutropenia. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60 (11): 759-64. Epub 2004 Nov 30.
16. Ostrousky O, Meged S, Loewenthal R, Valevski A, Weizman A, Carp H, *et al.* NQO2 gene is associated with clozapine-induced agranulocytosis. *Tissue Antigens* 2003; 62 (6): 483-91.
17. Increased apoptosis of neutrophils in a case of clozapine-induced agranulocytosis - a case report. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (1): 37-41.
18. Tschen A C, Rieder M J, Oyewumi L K, Freeman D J. The cytotoxicity of clozapine metabolites: implications for predicting clozapine-induced agranulocytosis. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65 (5): 526-32.
19. Gerson S L, Meltzer H. Mechanisms of clozapine-induced granulocytosis. *Drug Saf* 1992; 7 Suppl 1: 17-25.
20. Conus P, Nanzer N, Baumann P. An alternative to interruption of treatment in recurrent clozapine-induced severe neutropenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 180.
21. Murry P, Laurent A. Is it possible to distinguish between benign and malignant neutropenia in clozapine-treated patients by means of a hydrocortisone test? *Psychopharmacology* 2001; 158: 329-30.

---

Correspondencia:

Cristian Wulff M.

José Caracci 220, La Reina, Santiago de Chile.

Teléfono: 2731670, 09 6746348

E-mail: wulff@ctcinternet.cl