

Síntomas de discontinuación luego de suspensión abrupta de olanzapina

Discontinuation symptoms following olanzapine abrupt withdrawal

Hernán Rodríguez C.¹, Hugo González A.¹ y Juan Meneses M.²

Extended use of atypical neuroleptics in clinical practice, may be explained by their effectiveness as antipsychotics and also with recent approvals for therapeutic benefits of these drugs beyond psychotic disorders. Receptor adaptation mechanisms raises critical issues about treatment discontinuation strategies. Clinical data of two patients who have required the use of atypical antipsychotics are discussed. In both cases, abrupt discontinuation of the drug occurred followed by the emergence of extrapyramidal symptoms. Adaptation mechanisms in synaptic structures would be responsible for this phenomena and the subsequent amelioration of this extrapyramidal symptoms when initial treatment is replaced. The authors concluded that atypical antipsychotics, as other psychotropic agents shouldn't be abruptly discontinued even when they are replaced by other drugs from the same family.

Key words: Atypical antipsychotic, discontinuation, extra pyramidal symptoms, olanzapine.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2012; 50 (2): 100-105

Introducción

La utilización y el descubrimiento accidental de los antipsicóticos han revolucionado la psiquiatría del siglo pasado, junto con generar nuevos entendimientos de las enfermedades mentales. Así también, constituye uno de los principales abordajes de los cuadros psicóticos sumado a las intervenciones psicosociales.

El primer fármaco antipsicótico corresponde a la clorpromazina, la que fue sintetizada como un antihistamínico por la industria francesa en el año 1950 y usada por Henri Laborit, cirujano fran-

cés, como un sedante en los pacientes psicóticos. Posteriormente se comprobó su capacidad para disminuir los síntomas psicóticos floridos y también su potencialidad para generar síntomas que remedaban al Parkinson. Años después, cuando se observó que la enfermedad de Parkinson tenía a la base una depleción de dopamina en el cuerpo estriado y dado que los neurolepticos (llamados así por producir enlentecimiento psicomotor, tranquilidad emocional e indiferencia afectiva), producían un síndrome parkinsoniano, se hipotetizó que a la base de las psicosis habría una alteración en el sistema dopaminérgico y que en este lugar

Recibido: 27/12/2011

Aprobado: 9/05/2012

¹ Unidad de Hospitalización Corta Estadía, Hospital Regional Rancagua.

² Policlínico de Psiquiatría, Hospital Regional Rancagua.

actuarían los neurolépticos. Así nace la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, en la cual se postula que habría un exceso de dopamina a nivel sináptico, produciéndose una baja de ésta mediada por los antipsicóticos. Luego se demostró que estos fármacos se unían antagonizando los receptores dopaminérgicos y años después, que existían distintos tipos de ellos siendo el D2 el relacionado con su potencia antipsicótica. Con la aparición de los antipsicóticos atípicos, particularmente la Clozapina, fue cambiando esta noción ya que se vio que había otros receptores dopaminérgicos involucrados y también el sistema serotoninérgico.

Por otro lado, los fármacos antipsicóticos actúan a distintos niveles en las vías dopaminérgicas, entre las que encontramos a las vías mesolímbica, nigroestriatal, mesocortical y tuberoinfundibular. El bloqueo de los receptores D2 en la vía mesolímbica es el responsable de la disminución de los síntomas positivos. Su bloqueo a nivel de la vía nigroestriatal genera los síntomas extrapiramidales que se expresan como parkinsonismo, acatisia, distonías y la disquinesia tardía, entre otros. El bloqueo en la vía mesocortical agrava los síntomas negativos y en la infundibular se asocia a alteraciones a nivel hormonal. También existe bloqueo de otros receptores, pero escapa al objetivo de este trabajo el analizarlos.

Con el surgimiento de los antipsicóticos atípicos no sólo se involucra al sistema serotoninérgico en la esquizofrenia, sino que también el contentamiento de contar con fármacos que actúan sobre los síntomas negativos o deficitarios de la enfermedad (vinculados al bloqueo 5HT_{2A}), que tanta discapacidad producen a los pacientes. Además son fármacos que tienen la ventaja de producir menos efectos derivados del bloqueo de la vía nigroestriatal, principalmente la menor incidencia de disquinesia tardía. Así también, los síntomas adversos derivados del bloqueo D2 en otras vías también se ven disminuidos por el bloqueo a nivel serotoninérgico.

El concepto de antipsicóticos atípicos (atipicidad), sólo hace referencia a las diferencias con los neurolépticos clásicos. Lo que distingue a los antipsicóticos es que parece haber más de un mecanismo para explicar la atipicidad. Se ha propuesto

que la clave de la atipicidad puede radicar en una alta afinidad por 5-HT₂ respecto a receptores D2. Otras hipótesis sugeridas serían la alta afinidad por receptores dopaminérgicos D4, la disociación rápida de receptores dopaminérgicos D2, efectos diferenciales en las áreas A9 y A10 del cerebro en estudios con neuroimágenes y el agonismo parcial de receptores D2.

Dentro de los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos están los síntomas extrapiramidales que si bien se presentan menos, no se están exentos de ellos. La Risperidona presenta síntomas extrapiramidales de modo directo a la dosis. La Olanzapina en dosis altas los puede inducir pero son menores, probablemente porque son antagonizados por su efecto anticolinérgico. La Clozapina y la Quetiapina tienen muy bajo riesgo por su elevada constante de disociación en receptores D2. Los atípicos tienen menor riesgo de inducir disquinesia tardía. Incluso la clozapina parece tener un efecto favorable en el tratamiento de la disquinesia tardía.

Respecto al escenario de los antipsicóticos atípicos en el paciente Bipolar, están categorizados como anti-manía de primera línea el aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona. En el tratamiento de primera línea para la depresión bipolar se incluyen la quetiapina, la olanzapina y la olanzapina combinada con fluoxetina. Por último, en la prevención de recaídas como agente de primera línea se incluye la olanzapina¹.

Los fármacos antipsicóticos no generan dependencia física en el sentido de la búsqueda activa de ellos luego de suspendidos en forma abrupta. Aun así, se han descrito síntomas de discontinuación con la mayoría de ellos (Atypical antipsychotic discontinuation syndromes)², caracterizados por el reinicio agudo de síntomas psicóticos y la aparición de trastornos del movimiento como las distonías y las disquinesias (Withdrawal-emergent dystonias and dyskinesias)³. Así por ejemplo, se han descrito los siguientes síntomas de discontinuación con el fármaco que se indica:

Clozapina⁴: aumento de psicosis o resurgimiento de ella⁵, delirium, agitación, confusión, diaforesis, síntomas extrapiramidales, náuseas, diarrea y cefalea.

Risperidona⁶: withdrawal-emergent dyskinesias.

Olanzapina⁷: psicosis por hipersensibilidad dopaminérgica⁸, síndrome colinérgico/serotoninérgico.

Quetiapina⁹: náuseas, emesis, diaforesis, ortostatismo, taquicardia y ansiedad¹⁰⁻¹¹.

Aripiprazol: sin datos reportados a la fecha del siguiente trabajo.

Como podemos observar, los síntomas de discontinuación ya no son una característica propia de otros fármacos (como los ISRS, los β -bloqueadores), sino que también se pueden presentar con la interrupción poco apropiada de los antipsicóticos.

En el presente trabajo presentamos a dos pacientes, ambas portadoras de un Trastorno Bipolar, que presentaron síntomas severos de discontinuación luego de la suspensión brusca de olanzapina, cuando se realizó switch por otro antipsicótico.

Caso clínico 1

Paciente J.A.S, 49 años de edad, soltera, un hijo, quien tiene historia de un trastorno bipolar tipo I, que fue diagnosticado aproximadamente el año 1988 y que debutó con un episodio depresivo mayor, que requirió hospitalización. Posteriormente estuvo asintomática por largo tiempo con tratamiento antidepresivo hasta que hizo un nuevo episodio, en esta oportunidad de características maniformes que también requirió hospitalización. Se manejó con estabilizador del ánimo (Litio) y antipsicóticos (olanzapina), con buena respuesta clínica. Años después, en relación a la suspensión del tratamiento, presenta un nuevo episodio maniaco que no requirió hospitalización y que respondió rápidamente a la reinstauración del tratamiento.

Su historia actual se inicia hace aproximadamente tres meses, momento en que, por el reinicio de síntomas maniformes, se decide cambiar la olanzapina por quetiapina, cambio que se realiza en forma abrupta, sin disminución gradual del primero. A los días de realizarse este cambio comienza a presentar temblor grueso de manos, simétrico, de tipo intencional y en menor grado de reposo.

Se indica la administración de clonazepam 0,5 mg por tres veces al día. Durante los días posteriores el temblor persiste por lo que se agregó propranolol 10 mg tres veces al día, pero no sólo el cuadro persiste sino que además inicia la presencia de síntomas depresivos, que la llevan a mantenerse en cama, con descuido de su persona y baja importante de su apetito, entre otros. Debido al cuadro descrito se decide hospitalización cerrada en una unidad de corta estadía.

A su ingreso se aprecia con escaso arreglo personal, decaída, con ánimo depresivo marcado, anhedonia, baja de apetito y de peso, tristeza vital, angustia e insomnio mixto. A nivel de motricidad hay presencia de un severo temblor de reposo, simétrico, grueso y que aumenta con la intención, hay disminución psicomotora, rigidez y marcha en pequeños pasos. Se ingresa con el diagnóstico de un trastorno bipolar en fase depresiva y síndrome parkinsoniano en estudio. Inicialmente se indica la suspensión de antipsicóticos y sólo se deja con Litio en dosis de 900 mg día, clonazepam de 2 mg $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ - 1 y propranolol 40 mg $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$. No se usa trihexifenidilo ya que la paciente refiere haber presentado intolerancia a él. Se solicitan variados exámenes entre los que destacan: EEG st. vigilia normal, litemia 0,65, p. tiroideas normales, RNM de cerebro normal.

Su evolución fue mala con las indicaciones señaladas. Se solicita IC a neurología quienes tienen la impresión que se trata de un cuadro parkinsoniano secundario al uso de litio. Debido a lo anterior se decide suspensión del Litio e inicio de lamotrigina en dosis crecientes. La paciente se mantiene deprimida e inicia sintomatología psicótica de tipo paranoidea. El cuadro tembloroso no muestra cambios.

Durante su evolución en ausencia de Litio la paciente no presenta mejoría alguna en relación al temblor de manos, ni al resto del síndrome parkinsoniano. Se decide iniciar trihexifenidilo en dosis bajas y crecientes para evaluar tolerancia. Pese a alcanzar dosis de hasta 6 mg por día sólo se aprecia una discreta respuesta. Comienza a pensarse en la opción de realizar TEC.

Habiendo ya alcanzado dosis de hasta 200 mg

por día de lamotrigina, clonazepam 4 mg por día, propranolol 60 mg por día y trihexifenidilo 6 mg por día, no hay respuesta satisfactoria sino que ha aumentado la sintomatología depresiva y paranoidea.

Se hipotetiza la presencia de una hipersensibilidad a nivel de receptores dopaminérgicos, luego de la suspensión brusca de olanzapina y se piensa que estaríamos frente a la misma hipótesis explicativa de las diskinesias tardías, donde los pacientes presenta una supersensibilidad de receptores dopaminérgicos, con un cuadro clínico que tiende a disminuir con el reinicio de antipsicóticos (respuesta paradójal), particularmente con el uso de clozapina.

Teniendo este pensamiento a la base se decidió reiniciar el litio en dosis crecientes y se agregó también olanzapina en dosis de 5 mg por noche. A los días de uso de este nuevo esquema la paciente comienza con disminución del temblor el que ha ido decreciendo en forma gradual, encontrándose con escasos síntomas extrapiramidales a los 15 días de uso. El cuadro depresivo y la ideación paranoidea también se encuentran en remisión.

Caso clínico 2

Se trata de una paciente de 64 años de edad, 5 hijos, casada, dueña de casa y que es portadora de un Trastorno Bipolar tipo I que debutó con un episodio maníaco a la edad de 25 años y que requirió hospitalización cerrada en centro psiquiátrico. Posterior a este evento y años después, presenta un nuevo episodio maníaco que también debió manejarse en forma intrahospitalaria. Durante su evolución la paciente ha presentado varios episodios depresivos con síntomas psicóticos que se han manejado en forma ambulatoria.

Encontrándose relativamente estable pero por la presencia de un síndrome metabólico (aumento de peso, dislipidemia, hiperglicemia) se decide cambiar la olanzapina por aripiprazol, cambio que fue realizado con suspensión súbita del primero. A los pocos días la paciente comienza a presentar temblor grueso, simétrico, de intención y de reposo el que

compromete tanto las extremidades superiores como las inferiores. Así también, inicia la presencia de síntomas depresivos otra vez y se reagudiza la psicosis. Atribuyéndose inicialmente los síntomas extrapiramidales al aripiprazol, se intentan manejar con diversos esquemas entre los que se usó clonazepam, biperidino, thihexifenidilo y propranolol, sin respuesta satisfactoria. Finalmente se decide la suspensión del aripiprazol y se reinició la olanzapina, con lo que se logra una disminución del temblor a corto plazo y con las semanas la disminución de los síntomas depresivos y el control de la psicosis. En la actualidad ha pasado más o menos un año de este evento, encontrándose estable de la bipolaridad y sin síntomas extrapiramidales.

Discusión

En una primera aproximación es importante referirse a los posibles criterios y estrategias de cambios de tratamientos antipsicóticos.

Al pensar en realizar un cambio de tratamiento antipsicótico se recomienda, según lo revisado, en una primera instancia reemplazar a un antipsicótico de primera generación por uno de 2ª generación, dado que la probabilidad de una respuesta positiva a otro agente de primera generación es < 5%.

Hay poca evidencia que apoye el cambio de una agente de segunda generación a uno de primera en el caso de un fracaso con aquel.

Si el cambio antes mencionado no es efectivo, es recomendable cambiar un antipsicótico de segunda generación por clozapina. Los resultados de la fase 2 del ensayo CATIE (estudio clínico randomizado doble-ciego *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* en pacientes con esquizofrenia) confirmaron que los pacientes que no respondieron a un atípico en la fase 1 tenían más probabilidad de responder a clozapina que a otro atípico de primera línea¹².

En cuanto a la presencia de alteraciones metabólicas (aumento de peso corporal, IMC y glicemia en ayunas) con el uso de olanzapina, en una revisión que incluye a 4 estudios distintos con un

total de 636 pacientes y en el que todos excepto un estudio tuvieron una duración de 26 semanas o menos, se concluye que hay un efecto beneficioso al cambiar de olanzapina a aripiprazol o quetiapina, lo cual apoya el criterio usado para el cambio de tratamiento en nuestro segundo caso clínico¹³.

Aunque la mayor parte de la evidencia encontrada con respecto a las estrategias de cambio de antipsicóticos corresponde a casos de esquizofrenia, de todas formas sirve como un referente para tomar en cuenta al pensar en cambiar un tratamiento antipsicótico.

Como se ha descrito en la literatura, la suspensión súbita de los antipsicóticos atípicos se asocia a la presencia de variados síntomas de discontinuación, principalmente con la clozapina. También se hace referencia de que estos síntomas pueden aparecer con la disminución de dosis de los antipsicóticos y no sólo con su suspensión. Esta disminución de los niveles plasmáticos también puede verse con la asociación con fármacos que interactúen farmacocinéticamente en el sentido de disminuirlos. Así también, pareciera que el switch por otro antipsicótico en forma abrupta tampoco prevendría este síndrome, como ocurrió en el caso de nuestras pacientes, lo que apunta a la diferencia de receptores que son bloqueados por los distintos antipsicóticos. Así por ejemplo, la farmacodinamia de la olanzapina es diferente de la quetiapina y del aripiprazol, teniendo también puntos en común que explican sus efectos sobre los cuadros psicóticos y sobre los síntomas negativos.

Los fenómenos de upregulation explicarían la sobrepoblación y aumento de sensibilidad de los receptores, cuando éstos han estado bloqueados por algún tiempo, quedando una hiperreactividad a nivel postsináptico. Como no todos los fármacos actúan sobre subtipos de receptores iguales, esto explicaría que a pesar del switch a otro antipsicóticos queden de todas formas algunos subtipos hipersensibles y que no vuelven a ser bloqueados por la nueva droga, generándose determinados síntomas. Así tendremos efectos derivados de receptores

dopaminérgicos, serotoninérgicos, muscarínicos, histaminérgicos y alfa adrenérgicos. Como ya hemos señalado, este sería uno de los mecanismos hipotéticos que podría explicar la aparición de las temidas disquinesias tardías o de otros síntomas extrapiramidales, que tienden a atenuarse paradójicamente con el reinicio de los antipsicóticos.

Lo anterior fue la hipótesis que manejamos para pensar en el reinicio del fármaco suspendido en nuestros dos casos clínicos que presentamos, encontrándonos con el hecho de que efectivamente comenzaron a revertir los síntomas luego de esta maniobra. Posiblemente la escasa respuesta a los tratamientos sintomáticos usados se deba al hecho de que la intensa hiperreactividad post sináptica, hubiese requerido de dosis mayores de las que habitualmente usamos para estos casos. Por otro lado, sabemos que el bloqueo 5HT₂ modula los síntomas extrapiramidales derivados del bloqueo del receptor D₂ en el área nigroestriatal y, al no existir éste, es de esperar una mayor acción a este nivel con más síntomas extrapiramidales.

Como hemos indicado antes, también hay descritos síndromes serotoninérgicos y colinérgicos tras la suspensión de los antipsicóticos atípicos, situaciones que no presentó nuestra paciente.

Considerando los casos clínicos presentados, concluimos que es de suma importancia tener presente que mientras dispongamos de fármacos que actúen a nivel de las sinapsis, ya sea mediante receptores o transportadores, produciéndose modificaciones en los niveles de los neurotransmisores en este espacio que generarán fenómenos de adaptación receptorial (*upregulation*, *downregulation*), se hace necesaria una disminución gradual de los fármacos. Podría ser que fármacos como el aripiprazol, que tiene propiedades antagonistas y agonistas de los receptores dopaminérgicos, generen menos efectos de discontinuación pero mientras lo anterior no se encuentre documentado, sigue siendo necesaria una disminución gradual de los fármacos antipsicóticos incluso cuando se realiza el cambio por otro antipsicótico.

Resumen

El uso de los antipsicóticos atípicos ha ido aumentando con el tiempo entre otras cosas, por el hecho de que se están usando no sólo para los cuadros psicóticos sino que también para otras patologías. Como con otros fármacos que actúan a nivel de receptores deben considerarse los mecanismos de adaptación receptorial que se producen con su uso. Lo anterior es de suma importancia cuando pensamos en la discontinuación del tratamiento y en sus formas de hacerlo. En este trabajo presentamos dos casos clínicos de pacientes que han requerido el uso de antipsicóticos atípicos. En ambos casos se ha realizado una suspensión brusca del fármaco lo que ha generado la aparición de síntomas extrapiramidales, que en nuestra opinión, son explicados por mecanismos de adaptación a nivel sináptico y que han disminuido con el reinicio del tratamiento inicial. Debemos tener presente que estos fármacos no deben ser discontinuados en forma súbita aun cuando sean remplazados por otros de la misma familia.

Palabras clave: Antipsicóticos atípicos, discontinuación, síntomas extrapiramidales, olanzapina.

Referencias bibliográficas

- Ghaemi SN, Hsu DJ, Rosenquist KJ, Pardo TB, Goodwin FK. Extrapyramidal side effects with atypical neuroleptics in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30 (2): 209-13.
- Dilsaver SC, Alessi NE. Antipsychotic Withdrawal Symptoms: Phenomenology and Pathophysiology. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77: 241-6.
- Chouinard G, Chouinard V. Atypical Antipsychotics: CATIE Study, Drug-Induced Movement Disorder and Resulting Iatrogenic Psychiatric-Like Symptoms, Supersensitivity Rebound Psychosis and Withdrawal Discontinuation Syndromes. *Psychother. Psychosom* 2008; 77: 69-77.
- Shore D. Clinical implications of clozapine discontinuation: report of an NIMH workshop. *Schizophr Bull* 1995; 21 (2): 333-8.
- De Leon J, Stanilla JK, White AO, Simpson GM. Anticholinergics to treat clozapine withdrawal. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (3): 119-20.
- Rosebush PI, Kennedy K, Dalton B, Mazurek MF. Protracted akathisia after risperidone withdrawal. *Am J Psychiatry* 1997; 154(3): 437-8.
- Nayudu SK, Scheftner WA. Case report of withdrawal syndrome after olanzapine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 489-90.
- Llorca PM, Vaiva G, Lancon C. Supersensitivity psychosis in patients with schizophrenia after sudden olanzapine withdrawal. *Can J Psychiatry* 2001; 46 (1): 87.
- Kim DR, Staab JP. Quetiapine discontinuation syndrome. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (5): 1020.
- Thurstone CC, Alahi P. A possible case of quetiapine withdrawal syndrome. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 602-3.
- Weiden JP. Switching antipsychotics: an updated review with a focus on quetiapine. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 104.
- Nasrallah HA, White RF. Esquizofrenia resistente al tratamiento. *RET, Revista de Toxicomanías*. N°. 49-2006.
- Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12): CD006629.

Correspondencia:

Dr. Hernán Rodríguez Corral
Alameda 611, Rancagua
9-3249977
E-mail: hrc.psiquiatria@gmail.com