

CARTA AL DIRECTOR

Agranulocitosis inducida por tratamiento combinado de clozapina y ácido valproico

R. Madeb^b, S. Hirschmann^{a,b}, R. Kurs^b, A. Turkie^b, I. Modai^{a,b}

^aFacultad de Medicina Bruce Rappaport, Technion, Haifa, Israel; ^bCentro de Salud Mental Sha'ar Menashe, Mobile Post Hefer 38814, Hadera, Israel

Sr. Director:

El ácido valproico (AVP) se utiliza cada vez más en psiquiatría. Las reacciones adversas hematológicas al AVP comunicadas en las publicaciones incluyen la anemia aplásica, la citopenia y los síndromes mielodisplásicos [1, 4, 6, 7]. Nuestro informe describe a un paciente que desarrolló agranulocitosis después que se añadiera AVP a una terapia en curso de clozapina. El señor C., un paciente de 51 años con esquizofrenia paranoide crónica y anomalías del EEG (ondas theta frontales y centrales, y ondas lambda después de hiperventilación), fue tratado con éxito con 325 mg/día de clozapina durante 3 años, pero no cumplió su régimen de tratamiento después del alta. Seis meses después fue readmitido en estado psicótico agudo, y se reanudó la clozapina (325 mg/día). El paciente estaba hostil y agresivo, con cambios del estado de ánimo. La adición de carbonato de litio redujo su agresividad. Dos meses después, el señor C. desarrolló signos de diabetes insípida, que remitieron después de la interrupción del litio. El aumento con 1.000 mg/día de AVP se inició 10 semanas después de la admisión, y el señor C. mejoró de manera estable, con reducción de la agresividad física, los cambios del estado de ánimo, la fuga de ideas y el estado paranoide.

Durante 3 años de seguimiento ordinario de la clozapina, la cifra de leucocitos del señor C. fluctuó entre 7.500-12.000 células por mm³ (intervalo nor-

mal). Su cifra de leucocitos anterior al AVP era 8.100 células por mm³, y la de neutrófilos, 5.580 células por mm³ con una fórmula leucocítica normal. Durante el primer mes de tratamiento de AVP, las cifras seriales ordinarias de leucocitos revelaron cifras normales pero decrecientes de los leucocitos y la fórmula leucocítica. Un mes después de la iniciación del AVP, el señor C. se quejó de debilidad general. Su cifra de leucocitos era 1.600 células por mm³ y de neutrófilos, 50 células por mm³, y el señor C. fue transferido a un hospital general.

Se administró factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas (GMC-SF). La cifra total de leucocitos del paciente subió a 56.000 células por mm³ y la de neutrófilos a 48.000 células por mm³, y luego se estabilizaron en niveles normales (leucocitos: 7.650 células por mm³; neutrófilos: 4230 células por mm³).

El señor C. recibió entonces olanzapina (20 mg/día) y clonacepam (0,5 g/día); su estado mental se mantuvo estable y sus índices hematológicos permanecieron normales. Veintiuna semanas después su cifra de leucocitos era 8.000 células por mm³, y de neutrófilos, 4.200 células por mm³.

La incidencia de la agranulocitosis inducida por clozapina es 1-2%, produciéndose el 80% de los casos en las 18 primeras semanas de terapia. Se ha comunicado la coadministración de clozapina y algunos anticonvulsivos aromáticos (por ejemplo, carbamacepina) en el aumento de la toxicidad combinada sobre las células precursoras sanguíneas [5].

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Dalparan. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene: Zolpidem (DCI) hemitartrato, 10 mg. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos recubiertos ranurados. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento a corto plazo del insomnio. Las benzodiazepinas o los agentes similares a las benzodiazepinas están indicados solamente cuando la alteración es grave, incapacitante o some a al individuo a un extremo malestar. **4.2. Posología y forma de administración:** El tratamiento debe ser tan corto como sea posible. Generalmente la duración del tratamiento varía desde pocas días a dos semanas, con un máximo, incluyendo el período de disminución de dosis, de cuatro semanas. En ciertos casos puede ser necesaria una prolongación del período máximo de tratamiento; si esto ocurre, no se realizará sin una reevaluación del estado del paciente. El producto debe ser tomado justo antes de acostarse. **Dosis:** La dosis diaria recomendada para adultos es de 10 mg inmediatamente antes de acostarse. En ancianos o pacientes debilitados que pueden ser especialmente sensibles a los efectos de zolpidem, y en pacientes con insuficiencia hepática que no metabolizan el fármaco tan rápidamente como los individuos normales, se recomienda una dosis de 5 mg que puede aumentarse sólo bajo circunstancias excepcionales. La dosis total de zolpidem no debe exceder de 10 mg en ningún paciente. **4.3. Contraindicaciones:** Miastenia grave. Hipersensibilidad al producto. Síndrome de apnea del sueño. Niños. Insuficiencia hepática grave. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Tolerancia: Tras su uso repetido durante unas semanas se puede desarrollar cierta pérdida de eficacia a los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas de corta acción y de los agentes similares a las benzodiazepinas. Dependencia: El uso de benzodiazepinas o agentes similares a las benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica a estos productos. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; es también mayor en pacientes con historia de abuso de alcohol o drogas. Una vez que se ha desarrollado dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento producirá síndrome de abstinencia. Este puede consistir en dolores de cabeza o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos graves pueden aparecer los siguientes síntomas: alteración de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, intolerancia a la luz, al ruido y al movimiento, alteraciones de la función cognitiva, copias epilépticas. Insomnio de rebote: con la suspensión del tratamiento hipnótico puede ocurrir un síndrome transitorio por el que los síntomas que condujeron al tratamiento con una benzodiazepina, o agente similar a las benzodiazepinas, reaparecen de forma aumentada. Esto puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad e intranquilidad. El síndrome se desarrolla más probablemente si el producto se suspende de forma brusca, por lo que el tratamiento debe ser disminuido gradualmente. **Duración del tratamiento:** La duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible (ver 4.2. Posología), sin exceder 4 semanas, incluyendo el período de disminución de dosis. La prolongación del tratamiento más allá de este período no se debe realizar sin reevaluar la situación. Puede ser útil informar al paciente, cuando comience el tratamiento, que éste será de una duración limitada, y explicar con precisión cómo se disminuirá progresivamente la dosis. Además es importante que se advierta al paciente de la posibilidad de fenómenos de rebote, minimizando por lo tanto la ansiedad sobre tales síntomas si aparecen mientras el producto está siendo suspendido. Existen indicios de que, en el caso de las benzodiazepinas y agentes similares a las benzodiazepinas, con corta duración de acción, los fenómenos de suspensión pueden manifestarse dentro del intervalo de dosificación, especialmente cuando la dosis es alta. Amnesia: Las benzodiazepinas o los agentes similares a las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Esto ocurre más a menudo varias horas después de ingerir el producto y por consiguiente para reducir el riesgo los pacientes deben asegurarse de que podrán dormir ininterrumpidamente durante 7-8 horas (ver 4.8. Reacciones adversas). **Reacciones psiquiátricas y «paradójicas»:** Pueden ocurrir reacciones como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, rabia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada y otras alteraciones de la conducta con el uso de benzodiazepinas o agentes similares a las benzodiazepinas. Cuando esto sucede, el uso del producto debe ser suspendido. Estas reacciones ocurren más probablemente en niños y ancianos. **Grupos específicos de pacientes:** Para ancianos, ver la dosis recomendada. Se debe tener precaución cuando se prescribe zolpidem a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, ya que se ha demostrado que las benzodiazepinas perjudican la función respiratoria. Las benzodiazepinas y los agentes similares a las benzodiazepinas están contraindicadas en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que pueden precipitar encefalopatía. Las benzodiazepinas y los agentes similares a las benzodiazepinas no están indicadas para el tratamiento primario de las enfermedades psicóticas. Las benzodiazepinas y los agentes similares a las benzodiazepinas no deben ser empleados solos para tratar la depresión o la ansiedad asociada a depresión (el suicidio podría precipitarse en este tipo de pacientes). Las benzodiazepinas y agentes similares a las benzodiazepinas deben ser utilizadas con extrema precaución en pacientes con historia de abuso de alcohol o drogas. Esta especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en el preparado no es, probablemente, suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia, deberá tenerse en cuenta en caso de que aparecieran diarreas. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No recomendada: Ingesta concomitante de alcohol. El efecto sedante puede ser aumentado cuando el producto es utilizado en combinación con alcohol. Esto afecta la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Precaución: Combinación con depresores del SNC. En casos de uso concomitante de antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, agentes anti-depresivos, analgésicos narcóticos, fármacos anti-epilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes puede ocurrir un aumento del efecto depresivo central. En el caso de analgésicos narcóticos podría producirse también un incremento de la euforia que conduce a un aumento de la actividad y de la función muscular. Los preparados que inhiben ciertas enzimas hepáticas (tales como el citocromo P450) pueden aumentar la actividad de las benzodiazepinas y de los agentes similares a las benzodiazepinas. **4.6. Embarazo y lactancia:** No existen suficientes datos sobre zolpidem para evaluar su seguridad durante el embarazo y la lactancia. Si el producto es prescrito a una mujer en edad fértil, se le debe advertir que contacte con su médico para suspender el tratamiento si pretende quedarse embarazada o si sospecha que lo está. Si por razones médicas apremiantes, zolpidem es administrado durante la última fase del embarazo o durante el parto, se pueden esperar efectos en el neonato, como hipotermia, hipotonia y moderada depresión respiratoria, debido a la acción farmacológica del producto. Por otra parte, los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas o agentes similares a las benzodiazepinas de forma crónica durante las últimas fases del embarazo, pueden desarrollar dependencia física y puede existir algún riesgo de desarrollar síntomas de abstinencia en el período postnatal. Debido a que las benzodiazepinas y los agentes similares a las benzodiazepinas se excretan con la leche materna, no debe administrarse zolpidem a las madres durante la lactancia. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria:** La capacidad para conducir o utilizar maquinaria puede verse adversamente alterada debido a sedación, amnesia, alteración de la concentración y de la función muscular. Si la duración del sueño es suficiente, la posibilidad de alteración del estado de alerta puede aumentar (ver también 4.5. Interacciones). **4.8. Reacciones adversas:** Somnolencia diurna, apatía, disminución del estado de alerta, confusión, fatiga, dolor de cabeza, mareo, debilidad muscular, ataxia o doble visión. Estos fenómenos aparecen predominantemente al principio del tratamiento y normalmente desaparecen tras la administración repetida. Otros efectos secundarios como alteraciones gastrointestinales, cambios en la libido o reacciones cutáneas han sido comunicados ocasionalmente. **Amnesia:** Puede aparecer amnesia anterógrada utilizando dosis terapéuticas. Este riesgo aumenta con dosis más altas. La aparición de amnesia puede asociarse con conducta inapropiada (ver 4.4. Advertencias y precauciones). **Depresión:** Una depresión preexistente puede enmascararse durante el uso de benzodiazepinas o agentes similares a las benzodiazepinas. **Reacciones psiquiátricas y «paradójicas»:** Durante el uso de benzodiazepinas o agentes similares a las benzodiazepinas pueden aparecer reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, rabia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada y otros efectos adversos sobre la conducta. Estas reacciones son más probables en niños y ancianos. **Dependencia:** El uso (incluyendo dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física. La interrupción del tratamiento puede provocar fenómenos de rebote o abstinencia (ver 4.4. Advertencias y precauciones). Puede aparecer dependencia psíquica. Se ha informado de abuso en pacientes polimedicaos. **4.9. Sobredosificación:** Como con otras benzodiazepinas y agentes similares a las benzodiazepinas, la sobredosis no debe presentar una amenaza para la vida excepto cuando se combina con otros depresores de SNC (incluyendo alcohol). En el tratamiento de la sobredosis con cualquier medicamento, se debe tener en cuenta que pueden haber sido ingeridos múltiples agentes. Tras la sobredosis con benzodiazepinas orales o agentes similares a las benzodiazepinas, se debe inducir el vómito (en el intervalo de una hora) si el paciente está consciente, o realizar lavado gástrico con protección de las vías respiratorias si el paciente está inconsciente. Si no se produce mejoría con el vaciado del estómago, se administrará carbón activado para reducir la absorción. Se realizará especial supervisión de las funciones respiratoria y cardiovascular en cuidados intensivos. La sobredosis de benzodiazepinas o de agentes similares a las benzodiazepinas se manifiesta habitualmente por diferentes grados de depresión del sistema nervioso central que van desde la somnolencia hasta el coma. En los casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, cefalea, náuseas y vómitos. En casos más graves los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonia, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente la muerte. Puede utilizarse como antídoto flumazenil. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Zolpidem, una imidazopiridina, es un agente hipnótico similar a las benzodiazepinas. Se ha demostrado en estudios experimentales que posee efectos sedantes a dosis más bajas que las requeridas para ejercer efecto anticonvulsivante, miorelajante o ansiolítico. Estos efectos están relacionados con una acción agonista específica en los receptores centrales pertenecientes al complejo del receptor macromolecular GABA-omega (BZ1 y BZ2) que modula la apertura del canal del ion cloro. Zolpidem actúa principalmente sobre los subtipos de receptor omega (BZ1). La importancia clínica de este hecho no es conocida. **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** Absorción: Tras la administración oral, la biodisponibilidad de zolpidem es alrededor del 70%, alcanzando el máximo de concentración plasmática entre 0,5 y 3 horas tras la ingesta. Distribución: A dosis terapéuticas, la farmacocinética es lineal, el grado de unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 92%. La vida media plasmática de eliminación es aproximadamente 2,4 horas (0,7-5,5 horas). El volumen de distribución en adultos es de 0,54±0,02 l/kg. Excreción: Zolpidem se excreta en forma de metabolitos inactivos (metabolismo hepático), principalmente en orina (56%) y en heces (37%). No tiene efecto inductor sobre las enzimas hepáticas. En sujetos ancianos el aclaramiento está reducido. El pico de concentración plasmática está aumentado aproximadamente el 50% sin una prolongación significativa de la vida media (alrededor de 3 horas). El volumen de distribución disminuye a 0,34±0,05 l/kg en los muy ancianos. En pacientes con insuficiencia renal, tanto dializados como no, existe una moderada reducción del aclaramiento. Los otros parámetros farmacocinéticos no se afectan. Biodisponibilidad: En pacientes con insuficiencia hepática, la biodisponibilidad de zolpidem está aumentada, el aclaramiento está reducido y la vida media de eliminación prolongada (aproximadamente 10 horas). **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Relación de excipientes:** Núcleo: lactosa, celulosa microcristalina, metilhidroxipropilcelulosa, carboximetil almidón sódico, estearato magnésico. Cubierta: metilhidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 400. **6.2. Incompatibilidades:** No se han detectado. **6.3. Período de validez:** Dos años. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** Ninguna. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente:** Envase con 30 comprimidos en plaquetas blister PVC-aluminio. Envase clínico con 500 comprimidos. **6.6. Instrucciones de uso/manipulación:** No procede. **6.7. Nombre y domicilio del titular de la autorización de comercialización:** FARMA-LEPORI, S.A., Osi, 7-9 08034 Barcelona. **7. NÚMERO DE REGISTRO.** 59.264. **8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL RCP.** Noviembre 1995. **PRESENTACIÓN Y PVP.** Caja con 30 comprimidos, PVP IVA 4.- 4,42 €. Coste tratamiento/día: 0,14 €. Envase clínico: caja con 500 comprimidos, CON RECETA MÉDICA. INCLUIDO EN LA SEGURIDAD SOCIAL. APORTACIÓN NORMAL. Licencia del Grupo Synthélabo.

El AVP, un ácido carboxílico de cadena ramificada simple, es un anticonvulsionante químicamente diferente de la carbamazepina, y muy probablemente la supresión de las células hematopoyéticas está relacionada con la dosis [6, 7]. Se encuentra cada vez más trombocitopenia, citopenia y otras formas de toxicidad hematológica en conexión con la administración de AVP, y en algunos casos ha resultado fatal [1, 7].

La coadministración de clozapina y AVP puede aumentar ligeramente la concentración en suero de metabolitos de la clozapina [2]. Los informes de la eficacia y la seguridad de la clozapina y el AVP combinados son contradictorios [3, 8]. En nuestro caso, 3 años de monoterapia de clozapina no revelaron efectos secundarios hematológicos, sin embargo, la agranulocitosis se desarrolló después del aumento con AVP y requirió tratamiento de GMC-SF. Informamos de un caso único y debemos ser cautos frente a la generalización y la aplicación errónea de nuestra observación. Se necesita investigación adicional de la terapia combinada de clozapina y AVP.

BIBLIOGRAFÍA

- Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(1):62-5.
- Facciola G, Avenoso A, Scordo MG, Madia AG, Ventimiglia A, Perucca E. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther Drug Monit* 1999; 21(3):341-5.
- Kando JC, Tohen M, Castillo J, Centorrino F. Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994;55:255-7.
- Kishi T, Fujita N, Kawaguchi H, Ishimae M, Watanabe K, Tanaka T. Bone marrow suppression induced by high dose valproic acid. *Arch Dis Child* 1994;71(2):153-5.
- Luchins DJ. Fatal agranulocytosis in a chronic schizophrenic patient treated with carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1984; 141(5):687-8.
- MacDougall IG. Pure red cell aplasia associated with sodium valproate therapy. *J Am Med Assoc* 1982;247(1):53-4.
- Watts RG, Emanuel PD, Zuckerman KS, Howard TH. Valproic acid-induced cytopenias: evidence for a dose-related suppression of hematopoiesis. *J Pediatr* 1990; 117(3):495-9.
- Wilson W. Do anticonvulsants hinder clozapine treatment. *Biol Psychiatry* 1995;37:132-3.