

Santiago F. Duran-Sindreu¹
Eva Grasa-Bello^{1,2}
Illuminada Corripio-Collado^{1,2}
Rosa B. Sauras-Quetcuti^{1,2}
Alejandro Keymer-Gausset¹
Alexandra Roldán-Bejarano¹
Anna Alonso-Solís^{1,2}
María Figueras-Vilalta¹
Enric Álvarez-Martínez^{1,2}

Síndrome post-inyección por olanzapina de liberación retardada: Breve revisión a propósito de un caso

¹Servicio de Psiquiatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

²CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental)

La introducción de los antipsicóticos atípicos de liberación retardada ha permitido asegurar la adherencia al tratamiento en aquellos pacientes con baja conciencia de trastorno, con una tasa aceptable de efectos secundarios. En el caso de la olanzapina de liberación retardada en concreto, tiene especial relevancia la existencia del llamado Síndrome post-inyección. Este efecto secundario poco común consistente en la presencia de síntomas de sobredosis de olanzapina tras la administración intramuscular de la medicación ha supuesto restricción del uso del medicamento y la necesidad de observación del paciente durante tres horas después de cada inyección. Se presenta un caso de Síndrome post-inyección, a nuestro conocimiento, el primero en España desde la comercialización de Zypadhera. Al igual que en la mayoría de casos descritos en la bibliografía el paciente presenta síntomas de sobredosificación de olanzapina (disartria, sedación, astenia, etc.) que se autolimitan sin medida terapéutica alguna y se acompañan de niveles plasmáticos supratherapéuticos de olanzapina.

Palabras clave: Olanzapina de liberación retardada, Síndrome post-inyección, Sobredosis de olanzapina

Actas Esp Psiquiatr 2013;41(1):60-2

Olanzapine long-acting post-injection syndrome: A case report and brief review

The introduction of long-acting injectable atypical antipsychotics has ensured adherence to treatment in patients with low awareness of the disorder, with an acceptable rate of side effects. In the case of long acting olanzapine injection in particular, has particular relevance the existence of a special side-effect called post-injection syndrome. This rare side effect consisting in the presence of symptoms of olanzapine overdose after intramuscular

administration of medication has led to restrictions on the use of the drug and the need for patient observation for three hours after each injection. We report a case of post-injection syndrome, to our knowledge, the first in Spain since the commercialization of Zypadhera. As in most cases described in the literature have symptoms of overdose of olanzapine (dysarthria, sedation, fatigue, etc.) that are self-limiting without any therapeutic measure and are accompanied by supratherapeutic plasma levels of olanzapine.

Keywords: Olanzapine long-acting, Post-injection syndrome, Overdosage olanzapine

INTRODUCCIÓN

Uno de los avances en el tratamiento de la Esquizofrenia en los últimos años ha sido el desarrollo de antipsicóticos atípicos de administración intramuscular y absorción retardada, que permiten asegurarse la adherencia al tratamiento con una administración cada 2-4/semanas. En nuestro país disponemos de tres antipsicóticos atípicos (risperidona, paliperidona y olanzapina) de liberación retardada. Durante el desarrollo precomercialización de olanzapina de liberación retardada (OLR) se objetivaron 30 casos, tras 45.000 inyecciones en 2.054 pacientes, de un efecto secundario poco común pero potencialmente grave, el llamado Síndrome Post-Inyección (SPI)¹⁻³. También se ha descrito una oclusión de la arteria retiniana por mecanismo embólico debido a la obstrucción arterial de microsferas por risperidona de acción retardada⁴. Del análisis minucioso de los 30 casos registrados de los estudios precomercialización se han podido extraer conclusiones preliminares acerca de la epidemiología, etiología, sintomatología y el tratamiento de este efecto secundario. Se trata de un efecto adverso poco frecuente (1.4% de los pacientes y 0.07% de las inyecciones administradas) y parece no estar en relación a la dosis de OLR administrada⁵. La etiología más aceptada tras estudio clínico y de niveles plasmáticos de olanzapina en los casos, es la sobredosificación de olanzapina en sangre tras la administración de la inyección intramuscular; se cree el mecanismo patogénico

Correspondencia:
Servicio de Psiquiatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
C/ Sant Antoni M^a Claret 167
08025 Barcelona, España
Tel.: 935537841
Correo electrónico: Sdurant@santpau.cat

sería la administración intravascular parcial o la rotura de un vaso sanguíneo durante la inyección. Se produciría una mayor absorción de olanzapina en el torrente sanguíneo que sería la causa última de los síntomas del SPI^{5,6}. La sintomatología más frecuente concuerda con la clínica asociada a sobredosificación de olanzapina por vía oral: sedación, confusión, disartria, malestar general y ataxia, son los síntomas más comunes. La sintomatología se inicia en un rango que oscila entre los 0 y los 300 minutos tras la inyección (mediana 25 minutos, 80% en la primera hora postinyección). De los 30 casos descritos el 77% fueron hospitalizados para observación, si bien el 63% no requirió tratamiento alguno; no se objetivaron alteraciones hemodinámicas significativas. Los tratamientos más utilizados fueron sintomáticos (biperideno para sintomatología extrapiramidal, benzodiacepinas para la agitación, etc.). El 100% de los casos descritos tuvieron una recuperación completa del SPI entre 1.5 a 72 horas desde el inicio de la sintomatología y el 70% de los casos continuaron con el tratamiento con OLR^{5,6}. No se han identificado claros factores de riesgo asociados al desarrollo de SPI. Debido a este efecto secundario la prescripción de OLR está sujeta a la obligación de vigilancia de 3 horas postinyección del estado mental y hemodinámico, junto a la necesidad que el paciente marche acompañado del centro sanitario donde se le ha administrado el tratamiento.

CASO

En adelante se expone el que es, a nuestro conocimiento, el primer caso de Síndrome Post-Inyección de Olanzapina depot tras la comercialización en España de Zypadhera. Se trata de un paciente varón de 51 años diagnosticado de Esquizofrenia Paranoide desde el 2003 a raíz de ingreso hospitalario en la unidad de agudos por clínica delirante-alucinatoria. Desde entonces ha realizado seguimiento en consultas externas de nuestro hospital. Buena respuesta a olanzapina 20 mg/día con mejoría de la sintomatología positiva, persistiendo sintomatología residual negativa en forma de embotamiento afectivo, aislamiento social e hipobulia. Como antecedentes médicos destacar Enfermedad de Gilbert confirmado genéticamente y analíticamente presenta hiperbilirrubinemia mixta con normalidad de función hepática con ictericia clínica fluctuante. Desde diciembre 2004 hasta abril 2011 el paciente participa en el protocolo de F1D-MC-HGKB (Estudio Abierto de olanzapina depot intramuscular en pacientes con Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo) y tras finalización del estudio el paciente ha proseguido tratamiento con olanzapina depot (Zypadhera). Desde el inicio del tratamiento depot el paciente no ha presentado descompensación psicótica ni ha requerido hospitalización psiquiátrica ni médica general. La dosis de olanzapina depot inicial fueron 405 mg/4 semanas (enero 2005) y se fue descendiendo hasta los 270 mg/4 semanas, dosis que recibe desde febrero 2007 hasta la actualidad. Se han administrado más de 80 dosis de olanzapina depot alternando glúteo izquierdo y

derecho desde el inicio del protocolo y tras la aprobación de Zypadhera. No se han reportado efectos secundarios significativos a lo largo de estos seis años. Vive solo, es pensionista por enfermedad mental y mantiene autonomía suficiente para el cuidado personal y del hogar. El día 10 de noviembre de 2011 tras treinta minutos de la administración de olanzapina depot 270 mg intramuscular y estando en consultas externas, presenta debilidad en extremidades inferiores, mareo, boca seca y sedación; se objetiva disartria, bradicinesia y bradipsiquia. No presenta alteración hemodinámica (tensión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación arterial de oxígeno dentro de la normalidad). Ante el riesgo de posible Síndrome Post-Inyección el paciente es remitido a urgencias de psiquiatría para observación y control de constantes (tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura y saturación arterial de oxígeno). Permanece 9 horas en observación con resolución completa del cuadro sin requerir intervención terapéutica alguna; no presenta depresión respiratoria, ni alteración grave del nivel de conciencia ni confusión. Se realiza analítica sanguínea que únicamente destaca hiperbilirrubinemia mixta ya conocida y niveles plasmáticos supratrapéuticos de olanzapina (NP:129 ug/L; normal: 5-75 ug/L). El ECG realizado muestra ritmo sinusal a 80 latidos por minuto sin otras alteraciones destacables. El paciente fue dado de alta hospitalaria el mismo día de la administración del tratamiento y se realizó control telefónico a las 24 horas para confirmar buena evolución clínica. Se ha proseguido con normalidad a la administración de olanzapina depot mensual tras lo acontecido sin que ni el paciente ni el médico tratante hayan considerado adecuado el cambio de tratamiento ni de dosis. Se han administrado 21 inyecciones de OLR desde entonces, sin que se hayan repetido de nuevo síntomas sugestivos de SPI.

DISCUSIÓN

La OLR es un antipsicótico atípico con eficacia demostrada y en general similar a olanzapina oral junto a una tasa comparable de efectos secundarios (bajas tasas de hiperprolactinemia y sintomatología extrapiramidal, pero efectos metabólicos significativos)⁷⁻¹¹. La adherencia al tratamiento farmacológico antipsicóticos vía oral sigue siendo uno de los principales problemas a la hora del abordaje terapéutico en la Esquizofrenia. No obstante, la aparición del SPI y las especiales condiciones de prescripción de OLR restringen su uso generalizado. El caso expuesto de SPI en nuestro caso es muy similar a los casos descritos durante los estudios precomercialización y demuestra la eficacia de la observación del paciente durante las 3 primeras horas post-inyección. Tras poco tiempo de la administración de una dosis de OLR (30 minutos) aparecen síntomas sugestivos de sobredosificación de olanzapina (sedación, debilidad, disartria, bradipsiquia); esta sintomatología no se asocia a alteración hemodinámica, electrocardiográfica o analítica y se resuelve por completo sin intervención terapéutica alguna tras menos de 12 horas

de observación. Si, bien el tiempo de observación en urgencias que requirió nuestro paciente es mayor a la mediana descrita en la literatura (menos de 3 horas), la levedad de la sintomatología no precisó de tratamiento específico, hecho necesario en más del 35% de los casos publicados. En nuestro caso no existió pérdida de conciencia en ningún momento, circunstancia poco frecuente en la casuística revisada en la literatura (23.3%) pero de gravedad importante, si bien como se ha indicado con anterioridad, todos los casos de SPI reportados se han resuelto por completo sin secuelas. La sintomatología descrita similar a la asociada a sobredosificación de olanzapina se acompaña, como en otros casos reportados, de niveles plasmáticos supratrapéuticos de olanzapina. Tras la aparición de SPI en el caso se prosiguió a la administración mensual de OLR sin nuevos incidentes hasta la fecha. Pacientes con historia de respuesta adecuada a olanzapina oral pero que precisan asegurar la adherencia al tratamiento son buenos candidatos a OLR, siempre y cuando se disponga de los medios sanitarios necesarios para asegurar la vigilancia clínica y hemodinámica las 3 primeras horas post-inyección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Electronic Medicines Compendium: Summary of product characteristics for ZYPADHERA 210 mg, 300 mg, and 405 mg, powder and solvent prolonged release suspension for injection. 2009. [http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21361/SPC/ZYPADHERA].
2. European Medicines Agency. Assessment report for Zypadhera. 2008 [http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Zypadhera/H-890-en6.pdf].
3. Eli Lilly and Company. Clinical study summary: study F1D-EW-LOBS, pharmacokinetic characterization of intramuscular olanzapine depot as a function of particle size distribution. PhRMA Clinical Study Results Database. Available at: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_6254_0.pdf. Accessed October 6, 2010.
4. Kane JM, Eerdekens M, Lindenmayer JP, et al. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical anti psychotic. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1125-32.
5. McDonnell DP, Detke HC, Bergstrom RF, Kothare P, Johnson J, Stickelmeyer M, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. *BMC Psychiatry*. 2010 Jun 10;10:45.
6. Detke HC, McDonnell DP, Brunner E, Zhao F, Sorsaburu S, Stefaniak VJ, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases. *BMC Psychiatry*. 2010 Jun 10;10:43.
7. McDonnell DP, Andersen SW, Detke HC, Zhao F, Watson SB. Long-Term Safety and Tolerability of Open-Label Olanzapine Long-Acting Injection in the Treatment of Schizophrenia: 190-Week Interim Results. *Clinical Medicine Insights. Psychiatry*. 2011;3:37-47.
8. Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2010;167:181-9.
9. Lindenmayer JP. Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Jun 24;6:261-7.
10. Citrome L. Patient perspectives in the development and use of long-acting antipsychotics in schizophrenia: focus on olanzapine long-acting injection. *Patient Prefer Adherence*. 2009 Nov 29;3:345-55.
11. Lauriello J, Lambert T, Andersen S, Lin D, Taylor CC, McDonnell D. An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008 May;69(5):790-9.