

Trastorno obsesivo-compulsivo inducido por clozapina: a propósito de un caso

L. Sánchez Bonome^a, J. M. Barjau Romero^b, R. de Lara Muñoz^c y M. C. Márquez Tejero^c

^aEquipo de Salud Mental de La Línea. Cádiz. ^bComplejo Asistencial Benito Menni. Ciempozuelos. Madrid. ^cMedicina de Familia. Hospital de Jerez. Cádiz.

Clozapine-induced obsessive-compulsive disorder: a case reported

Resumen

Desde 1992 han sido publicados casos de síntomas obsesivo-compulsivos emergentes en pacientes tratados con clozapina. Queremos presentar el caso de un trastorno obsesivo-compulsivo que se inició después de instaurar tratamiento con clozapina en un paciente de 22 años con diagnóstico de trastorno esquizoafectivo y que posteriormente fue tratado satisfactoriamente con fluoxetina.

Palabras clave: clozapina, trastorno obsesivo-compulsivo, efectos adversos.

Summary

Since 1992 it has been reported that obsessive-compulsive behavior may emerge in patients treated with clozapine. We would like to report a case of obsessive-compulsive behavior emerging after initiation of treatment with clozapine in a 22-year-old man with a diagnosis of schizoaffective disorder that was successfully treated with fluoxetine.

Key words: clozapine, obsessive-compulsive disorder, adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La presencia de síntomas obsesivo-compulsivos en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo ha sido descrita en la Psiquiatría desde hace más de 70 años^{1,2}. El debate se plantea al considerar este hecho como casual en el curso de la enfermedad o, por el contrario, constituir un subtipo específico dentro de la esquizofrenia o los trastornos psicóticos. Sin embargo, nunca se llegó a plantear un modelo etiológico o fisiológico que explicase la aparición de dicha relación, hasta que hace aproximadamente unos 10 años comienzan a publicarse series de casos clínicos que relacionan la aparición de síntomas obsesivo-compulsivos al inicio de tratamiento neuroléptico en pacientes con trastornos psicóticos, siendo la clozapina el neuroléptico relacionado con más frecuencia.

Con la clozapina ocurre un hecho paradójico, pues se ha documentado tanto la capacidad de la clozapina para producir síntomas obsesivos-compulsivos en la esquizo-

frenia³⁻⁶ como su capacidad antiobsesiva en trastornos obsesivo-compulsivos (TOC) refractarios a tratamiento con antidepresivos⁷. Incluso se ha documentado la aparición de síntomas obsesivos al retirar la clozapina⁸. Circunstancia similar encontramos en otros neurolépticos como la risperidona, que por una parte se ha relacionado con la presencia de síntomas obsesivos en pacientes esquizofrénicos^{9,10} como se ha empleado para potenciar el TOC resistente¹¹⁻¹⁴. También se han relacionado la clotiapina¹⁵ y la clorpromacina¹⁶ como posibles inductores de síntomas obsesivo-compulsivos en esquizofrénicos.

Presentamos en primer lugar el caso clínico de un paciente con diagnóstico de trastorno esquizoafectivo que presenta sintomatología obsesiva y compulsiva de *novo* tras instaurar tratamiento con clozapina, para posteriormente revisar la literatura al respecto y plantear los posibles mecanismos fisiopatológicos que podrían explicarlo y su manejo terapéutico.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón con diagnóstico de trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo según criterios de la CIE-10. Su enfermedad comenzó a los 17 años con sintomatología depresiva, ideas de culpa y de referencia, como

CORRESPONDENCIA:

L. Sánchez Bonome.
Equipo de Salud Mental de La Línea.
Hospital Municipal de La Línea.
Avda. Menéndez Pelayo s/n.
11300 La Línea. Cádiz.

antecedentes se recoge una personalidad previa con claros rasgos de introversión, timidez, indecisión y pocos amigos. Es tratado con diversos fármacos antidepresivos y antipsicóticos pero sin alcanzar nunca una recuperación completa, persistiendo sintomatología depresiva, pesimismo, sentimientos de minusvalía, enlentecimiento, mayor retraimiento social, así como ideas delirantes de culpa y alucinaciones auditivas. Nunca se advirtieron fases maníacas o hipomaníacas. Solía empeorar en primavera y Navidad. Con 22 años ingresa por primera vez en una Unidad de Hospitalización psiquiátrica manifestando una clara angustia psicótica, ideación delirante de culpa y persecución, delirios corporales, fenómenos de difusión del pensamiento, alucinaciones auditivas prominentes y una marcada ideación suicida. El ingreso fue tórpido en cuanto a la evolución y se prolongó durante tres meses en los que la temática delirante se reactivó en diversas ocasiones. Hubo mala respuesta a inhibidores de la monoaminooxidasa y a antidepresivos noradrenérgicos así como a antipsicóticos clásicos y a risperidona. Preciso 11 sesiones de terapia electroconvulsiva, respondiendo sólo de forma parcial, y finalmente se decidió instaurar tratamiento con clozapina hasta llegar a dosis de 200 mg/día y paroxetina (30 mg/día), manteniéndose al alta prácticamente eutímico, sin síntomas psicóticos y realizando una crítica adecuada de los contenidos delirantes, si bien presentaba clara sintomatología negativa, con embotamiento afectivo, pobreza del lenguaje y disminución de la atención.

Cinco meses después del inicio del tratamiento con clozapina y ya en seguimiento ambulatorio el paciente empieza a manifestar una clara preocupación por la limpieza, evita tocar ciertos objetos y se muestra muy preocupado por el orden de las cosas. Progresivamente comienza a tener claros rituales de comprobación que nunca antes habían existido e ideas intrusivas de culpa, las cuales tienen características obsesivas ya que las consideraba irracionales y propias pero no las podía evitar, así como múltiples preocupaciones obsesivas y rituales de comprobación (el gas, las puertas, las luces, etc.). Debido a la importancia y persistencia de estos síntomas se establece el diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo junto al de trastorno esquizoafectivo y se aumenta la dosis de paroxetina hasta 60 mg/día, pero tras 5 semanas sin respuesta se sustituye por fluoxetina, a dosis de 40 mg/día, con lo que tras tres semanas de tratamiento comienzan a disminuir de manera importante los rituales de comprobación así como las ideas intrusivas.

DISCUSIÓN

Desde que en 1992 Cassady¹⁷ publicara el primer caso clínico al respecto, hasta la fecha apenas han sido una veintena los casos publicados en los que se observa la clara relación entre el inicio del tratamiento con clozapina y la aparición de síntomas obsesivos (tabla 1). En la gran mayoría de los casos se trata de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que tras bastantes años de evo-

lución de la enfermedad y con mala respuesta a los neurolepticos convencionales inician tratamiento con clozapina, habitualmente con buena respuesta (disminución o atenuación de los síntomas psicóticos) y con una posterior aparición de los síntomas obsesivo-compulsivos, con un rango de tiempo variable aunque mayormente entre 2 y 9 meses tras el inicio del tratamiento.

Los síntomas obsesivo-compulsivos inducidos por la clozapina parecen ser más frecuentes de lo que solemos pensar, y en muchas ocasiones quedan enmascarados bien por la prominencia de los síntomas psicóticos sobre los obsesivos bien por el propio deterioro de la enfermedad. En el estudio de Baker⁴, de los 49 pacientes que llevaban al menos 3 meses en tratamiento con clozapina cinco desarrollaron síntomas obsesivo-compulsivos, lo cual supone un 10% del total. Sin embargo, otros estudios contradicen estos hallazgos, Ghaemi y sus colaboradores²² en un estudio retrospectivo de 142 pacientes que habían sido tratados con clozapina encontraron en sólo dos casos síntomas obsesivo-compulsivos esporádicos, sin que se pudiera probar que fueran a consecuencia de la clozapina.

El mejor estudio retrospectivo llevado hasta la fecha²³ trató de examinar si el incremento o aparición de síntomas obsesivo-compulsivos era más frecuente durante el tratamiento con clozapina que con otros antipsicóticos en pacientes jóvenes con esquizofrenia de comienzo reciente, y otros trastornos similares, así como si éstos mejoraban con fármacos antiobsesivos. La muestra estaba formada por 121 pacientes (96 hombres y 25 mujeres), de los cuales 91 tenían diagnóstico de esquizofrenia, 17 de trastorno esquizoafectivo, 9 de trastorno esquizofreniforme y 4 de trastorno psicótico no especificado. De todos 31 tomaron clozapina, 55 antipsicóticos clásicos, 19 risperidona y 11 rechazaron el tratamiento. En siete de los pacientes que tomaron clozapina cinco presentaron aparición de *novo* y dos incremento de síntomas obsesivo-compulsivos en comparación con un solo paciente que lo hizo con otro antipsicótico. Los 7 pacientes que presentaron síntomas obsesivo-compulsivos con clozapina fueron tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), seis con paroxetina y uno con fluoxetina, con una mejoría sintomática sólo en tres de ellos.

En cuanto al posible mecanismo fisiopatológico, es bien conocido el déficit de serotonina implicado en el trastorno obsesivo-compulsivo, así como la importante acción de la clozapina como antagonista 5-HT₂, este bloqueo 5-HT₂ podría ser el origen de sus efectos obsesivos. Por otra parte, también se ha documentado la posibilidad de que la transmisión dopaminérgica pudiera influir en la aparición de síntomas obsesivos²⁴, fenómeno que estaría en consonancia con la capacidad antagonista 5-HT₂ para aumentar la liberación de dopamina. Dentro de los receptores 5-HT₂, varios pueden ser los implicados en esta acción, como el receptor 5-HT_{2A}, aunque éste puede ser bloqueado también por otros antipsicóticos como haloperidol, pimocide, flufenacina y también la olanzapina. La olanzapina, de hecho, se comparó en un estudio pros-

TABLA 1. Casos clínicos que relacionan la presencia de síntomas obsesivos-compulsivos y el tratamiento con clozapina

<i>Nº paciente</i>	<i>Autor</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Edad/Sexo*</i>	<i>Años de evolución</i>	<i>Tiempo con clozapina (meses)</i>	<i>Dosis de clozapina (mg/día)</i>	<i>Síntomas O-C** previos</i>	<i>Actitud clínica</i>
1	Patil ³	Esquizofrenia indiferenciada	24/H	6	2	-	No	Resolución espontánea
2		Esquizofrenia paranoide	34/H	15	3	-	No	Resolución espontánea
3	Baker ⁴	Esquizofrenia (sin especificar tipo)	35/H	-	6	725	No	-
4		Esquizofrenia (sin especificar tipo)	33/H	-	3	700	No	-
5		Esquizofrenia (sin especificar tipo)	41/M	-	2	750	No	-
6		Esquizofrenia (sin especificar tipo)	35/H	-	15	400	No	-
7		Esquizofrenia (sin especificar tipo)	39/H	-	9	575	Sí	-
8	Patel ⁵	Esquizofrenia indiferenciada	30/M	-	2	400	No	Fluoxetina (40 mg/día)
9		Esquizofrenia desorganizada	32/M	-	3	300	No	Fluoxetina (20 mg/día)
10	Eales ⁶	Esquizofrenia (sin especificar tipo)	35/M	13	6	250	Sí	-
11	Cassady ¹⁷	Esquizofrenia paranoide	39/H	19	12	800	No	Fluoxetina (40 mg/día)
12	Allen ¹⁸	Esquizofrenia paranoide	46/H	20	1,5	350	No	Sertralina (100 mg/día)
13	Arman ¹⁹	Esquizofrenia paranoide	39/H	20	24	900	No	Sertralina (100 mg/día)
14	Burgy ²⁰	Esquizofrenia (sin especificar tipo)	31/H	17	12	-	No	-
15	Poyurovsky ²¹	Esquizofrenia indiferenciada	19/H	12	1	125	No	Resolución espontánea
16		Esquizofrenia indiferenciada	30/H	13	2,5	125	No	Resolución espontánea
17		Esquizofrenia paranoide	42/H	25	1,5	150	Sí	Fluvoxamina (250 mg/día)
18		Esquizofrenia indiferenciada	23/H	5	2	150	No	Fluvoxamina (250 mg/día)

* H: hombre; M: mujer. ** Obsesivo-compulsivos.

pectivo²⁵ a doble ciego con placebo para valorar si podía provocar síntomas obsesivos, no encontrándose ningún resultado significativo, pero la corta duración del estudio y las bajas dosis de olanzapina utilizadas (10 mg/día) limitan mucho los resultados. Cabe decir, de cualquier manera, que hasta la fecha no tenemos conocimiento de que se halla comunicado ningún caso clínico que relacione la olanzapina con la aparición de síntomas obsesi-

vos. Por último, el receptor 5-HT_{2C} también ha sido implicado en el trastorno obsesivo-compulsivo y la clozapina parece tener una alta afinidad por él²⁶, de la que carecen otros antipsicóticos.

Por otro lado, también han sido descritos casos clínicos en los que la clozapina tenía un efecto opuesto al descrito hasta ahora. Así, LaPorta²⁷ describe el caso de un varón de 38 años con esquizofrenia y retraso mental al que

se instauro tratamiento con clozapina debido a la pobre respuesta a los antipsicóticos tradicionales; no sólo se observó una importante mejoría en los síntomas psicóticos del paciente sino también una importante mejoría en cuanto a rituales de limpieza y lavado que el paciente presentaba previamente. Otros autores⁹ muestran la aparición de nuevos síntomas obsesivo-compulsivos en dos pacientes esquizofrénicos durante la retirada de la clozapina, en uno de ellos con un síndrome de Tourette-like, y en ambos casos la reintroducción del tratamiento con clozapina hizo desaparecer por completo los síntomas obsesivo-compulsivos.

En algunos de los casos clínicos, como se recoge en la tabla 1, la remisión de la sintomatología obsesivo-compulsiva ha sido de manera espontánea^{3,21}, sin necesidad de disminuir la dosis de clozapina. En la mayoría, sin embargo, fue preciso la utilización de fármacos antiobsesivos. Se emplearon los ISRS, donde parecen ser que los más frecuentemente utilizados son la fluoxetina^{5,17}, la sertralina^{18,19} y la fluvoxamina²¹, en dosis elevadas en la mayoría de los casos. La fluvoxamina presenta el problema de interacción farmacológica al producir la elevación de los niveles de clozapina debido a la inhibición competitiva del citocromo P450 hepático. La clozapina se metaboliza a través de las isoenzimas 2D6 y 1A2 del citocromo P450. La fluvoxamina es el único ISRS que inhibe el 1A2. La sertralina no actúa en el 1A2 y lo hace moderadamente en el 2D6. Fluoxetina y paroxetina tampoco actúan sobre el 1A2, por lo que teóricamente también podrían ser válidas para el tratamiento de los síntomas obsesivo-compulsivos inducidos por clozapina.

CONCLUSIONES

En resumen, podemos extraer del caso clínico expuesto y la revisión de la literatura realizada, las siguientes conclusiones:

1. El trastorno obsesivo-compulsivo inducido por clozapina parece ser más frecuente de lo habitual, pudiendo llegar a presentarse hasta en un 5%-10% de los pacientes que inician su tratamiento con clozapina.
2. En muchas ocasiones el cuadro queda enmascarado debido a que se suele tratar de pacientes con un grado de deterioro importante y con síntomas psicóticos que encubren la sintomatología obsesiva por su intensidad y dominancia en el cuadro clínico.
3. Parece ser que la sintomatología obsesivo-compulsiva no se presentaría hasta transcurrir entre 2-9 meses de haberse iniciado el tratamiento con clozapina.
4. El antagonismo de los receptores 5-HT₂ por parte de la clozapina parece estar en el origen y desencadenante de los síntomas obsesivos, aunque no podemos descartar otras acciones de la clozapina como puede ser el bloqueo dopaminérgico.
5. La actitud terapéutica más recomendable en estos casos es la de tratar los síntomas con antiobsesivos, sobre todo si el paciente ha respondido positivamente a la clozapina.

6. Entre los antiobsesivos, fluoxetina, sertralina y fluvoxamina parecen ser los más indicados, teniendo en cuenta que la fluvoxamina puede elevar los niveles de clozapina debido a la inhibición competitiva a nivel del citocromo P450.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fenton WS, McGlashan TH. The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psy* 1986;143(4):437-41.
2. Eisen JL, Beer DA, Pato MT, Venditto TA, Rasmussen SA. Obsessive-compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psy* 1997;154(2):271-3.
3. Patil VJ. Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine (letter). *Am J Psychiatry* 1992;149(2):272.
4. Baker RW, Chengappa KN, Baird JW, Steingard S, Christ MA, Schooler NR. Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1992;53(12):439-42.
5. Patel B, Tandon R. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment (letter). *Am J Psychiatry* 1993;150(5):836.
6. Eales MJ, Layeni AO. Exacerbation of obsessive-compulsive symptoms associated with clozapine. *Br J Psychiatry* 1994;164(5):687-8.
7. Young CR, Bostic JQ, McDonald CC. Clozapine and refractory obsessive-compulsive disorder. A case report. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:209-11.
8. Poyurovsky M, Bergman Y, Shoshani D, Schneidman M, Weizman A. Emergence of obsessive-compulsive symptoms and tics during clozapine withdrawal. *Clin Neuropharmacol* 1998;21(2):97-100.
9. Remington G, Adams M. Risperidone and obsessive-compulsive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(5):358-9.
10. Alzaid K, Jones BD. A case report of risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(1):58-9.
11. Ravizza L, Barzega G, Bellino J, Bogetto F, Maina G. Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull* 1996;32(4):677-82.
12. Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter LR. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57(7):303-6.
13. Berigan TR, Harazin JS. Reponse to risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry* 1996;57(12):594-5.
14. Salmeron JM, Alcantara AG, Barcia D. Combinación de risperidona y antidepresivos serotoninérgicos en el trastorno obsesivo compulsivo refractario. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1998;26(6):399-402.

15. Toren P, Samuel E, Weizman R, Golomb A, Eldar S, Laor N. Case study: emergence of transient compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(11):1469-72.
16. Howland RH. Chlorpromazine an obsessive-compulsive symptoms (letter). *Am J Psychiatry* 1996;153(11):1503.
17. Cassady SL, Thaker GK. Addition of fluoxetine to clozapine (letter). *Am J Psy* 1992;149:1247.
18. Allen L, Tejera C. Treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline (letter). *Am J Psychiatry* 1994;151(7):1096-7.
19. Rahman MS, Grace JJ, Pato MT, Priest B. Sertraline in the treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive behavior (letter). *Am J Psychiatry* 1998;155:1629-30.
20. Burgy M. Clozapine and obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. A case history of one patient. *Nervenarzt* 1999;70(1):64-7.
21. Poyurovsky M, Hermesh H, Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* 1996;19(4):305-13.
22. Ghaemi SN, Zarate CA Jr, Popli AP, Pillay SS, Cole JO. Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder?: a retrospective chart review. *Compr Psychiatry* 1995;36(4):267-70.
23. De Haan L, Linszen DH, Gorsira R. Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(6):364-5.
24. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Price LH. The psychopharmacology of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1993;16:749-66.
25. Baker RW, Ames D, Umbricht DSG, et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a comparison of olanzapine and placebo. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:89-93.
26. Dursun SM, Reveley MA. Obsessive-compulsive symptoms and clozapine (letter). *Br J Psychiatry* 1994;165(2):267-8.
27. LaPorta LD. More on obsessive-compulsive symptoms and clozapine (letter). *J Clin Psychiatry* 1994;55(7):312.