

A propósito de un caso: colitis isquémica relación con clozapina

Juana T. Rodríguez-Sosa¹
Jorge Lázaro-Archilla¹
Ángel Trujillo-Cubas¹

¹Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario Dr. Negrín de Gran Canaria

Correspondencia:
Juana Teresa Rodríguez Sosa.
Hospital Universitario Dr. Negrín de Gran Canaria
C/ Barranco de la Ballena s/n CP: 35012
Correo electrónico: rodriguez.teresa9@gmail.com

Estimado Editor

Se expone un caso clínico de una paciente con esquizofrenia paranoide en tratamiento con clozapina que desarrolla una colitis isquémica secundaria a clozapina. La paciente a su vez recibe tratamiento con ISRS, benzodiazepinas e inhibidor de la bomba de protones, fármacos que dado su perfil farmacocinético y su metabolización por citocromo p450 (2D6 y 3A4) pueden haber influido en el aumento de la toxicidad de la clozapina, entre otras el efecto anticolinérgico. Tras una búsqueda en Pubmed de los artículos relevantes en los últimos 10 años sobre el tema y por medio de nuestro caso clínico, concluimos que los efectos secundarios gastrointestinales, frecuentemente infradiagnosticados, y las diferentes interacciones con la clozapina, han de tenerse en cuenta a la hora de decidir las diferentes pautas del tratamiento de la esquizofrenia resistente.

Introducción

La clozapina fue sintetizada en 1958 y comercializada en Europa en 1961. Quince años más tarde, un número significativo de pacientes en Finlandia desarrolló agranulocitosis, lo que llevó a su retirada del mercado. Más adelante, ante la evidencia de su especial perfil clínico, en 1989 se comercializa en EEUU, reintroduciéndose posteriormente en otros países europeos, asociado a sistemas de monitorización hematológica y desde entonces ha sido propuesta como tratamiento de elección en esquizofrenia resistente al tratamiento farmacológico convencional en numerosas guías clínicas.¹ Ha mostrado una eficacia superior a otros antipsicóticos en pacientes con riesgo de suicidio, agresividad y patología dual^{2,3}. Hoy en día conocemos la causa y mecanismos de la mayoría de secundarismos ocasionados por este antipsicótico atípico, debidos a su amplio perfil receptorial. Algunos de ellos son la somnolencia, sedación, hipersalivación, aumento de peso, disminución del umbral convulsivo, estreñimiento. Existen otras reacciones adversas que aunque poco habituales están descritas como el riesgo de agranulocitosis, miocarditis, colitis eosinofílica y colitis isquémica

entre otras. Los controles periódicos hematológicos han logrado reducir alguna de sus reacciones secundarias más graves haciendo de la clozapina un antipsicótico seguro y eficaz en el tratamiento de esquizofrenia resistente.

Caso clínico

Mujer de 67 años con diagnóstico de esquizofrenia paranoide de larga evolución en seguimiento irregular por la Unidad de Salud Mental con una historia de ingresos previos en la Unidad de Internamiento Breve así como en Unidad de Media Estancia. La evolución del cuadro ha sido tórpida y se ha caracterizado por refractariedad con la persistencia de sintomatología positiva a modo de ideación delirante de perjuicio a pesar de la utilización de diferentes combinaciones farmacológicas entre las que se han encontrado antipsicóticos típicos, atípicos y de administración depot.

Acude al Servicio de Urgencias por cuadro de dolor abdominal y estreñimiento de dos meses de evolución. En los últimos días la clínica se ha reagudizado con la aparición de vómitos y fiebre. Sigue tratamiento habitual con paliperidona 150 mg/mes, clozapina 175 mg/día, biperideno 6 mg/día, sertralina 100mg/día, diazepam 10 mg/día, omeprazol.

En la exploración física se observa un abdomen distendido, tenso y doloroso. Se palpa masa en hipogastrio que se extiende hacia mesogastrio. En el tacto rectal se aprecia ampolla rectal llena de abundantes heces blandas. En el TAC de abdomen se observa una gran dilatación del recto superior y del sigma con abundante contenido fecal que condiciona dilatación retrógrada del marco colónico, de la válvula ileocecal y de las asas de intestino delgado evidenciándose engrosamiento de pared en el segmento rectosigmoideo con afectación isquémica. En la colonoscopia posterior se aprecia en el colon descendente un tramo de 15 cm de longitud donde se aprecian múltiples ulceraciones de hasta 1 cm, la mucosa friable, denudada de la que se toman biopsia. Es valorada en varias ocasiones por Cirugía planteando la posibilidad de intervención quirúrgica sin embargo el cuadro remite tras extracción manual de fecaloma, dieta absoluta, sueroterapia y antibioterapia. Durante el ingreso en Medicina Interna es valorada por Psiquiatría que reintroduce la clozapina, disminuye las benzodiazepinas y suspende el biperideno.

Discusión

La aparición de colitis isquémica se ha asociado con la administración de diversos fármacos entre ellos los antipsicóticos. Los efectos secundarios gastrointestinales asociados a clozapina incluyen estreñimiento, obstrucción intestinal, ileo paralítico, colitis eosinofílica y colitis isquémica entre otros⁴⁻⁶. La prevalencia en el desarrollo de defectos secunda-

rios gastrointestinales ha sido de hasta un 33% en algunos estudios.^{4,7,8}

Entre los factores que han podido contribuir en este caso a una mayor toxicidad de la clozapina se encuentra la asociación entre ésta y biperideno, ambos con efecto anticolinérgico. Por otro lado, la clozapina se metaboliza como sustrato en la vía del citocromo p450 1A2, 2D6 y 3A4 en diferentes proporciones. El uso concomitante de omeprazol, fármaco inhibidor del citocromo p450 3A4 está descrito aumentar hasta 3-4 veces los niveles de clozapina⁹, motivo por el cual la toxicidad de la clozapina se ha podido ver incrementada en este caso. La sertralina y el diazepam, fármacos que también utilizaba la paciente también poseen un efecto inhibidor del citocromo P450 2D6 y 3A4^{10,11}, aunque menor, siendo dicha inhibición poco significativa clínicamente en comparación al omeprazol.

La bibliografía consultada recomienda la suspensión de clozapina¹²⁻¹⁴ sin embargo dada la refractariedad y dificultad en el control de los síntomas psicóticos de la paciente se decide continuar con el tratamiento.

En resumen, se recomienda la precaución del uso de omeprazol e intentar evitar la prescripción de anticolinérgicos como el biperideno en pacientes tratados con clozapina. A su vez la discontinuación del tratamiento con clozapina no sería recomendable en caso de efectos adversos, dado su superioridad frente al resto de antipsicóticos en el tratamiento de pacientes resistentes¹⁵. Actualmente, no hay estudios que aborden la posibilidad del uso concomitante de psicofármacos que no utilicen la vía 2D6 o 3A4 (como paliperidona), para potenciar dosis antipsicótica, en caso de necesidad de ajuste de dosis por secundarismos, lo cual sería interesante estudiar en futuras investigaciones.

Además sería beneficioso el seguimiento de las últimas guías¹⁶ sobre salud física en los pacientes con esquizofrenia. Así mismo se recomienda en los pacientes en tratamiento con antipsicóticos una especial atención a síntomas que inicialmente puedan impresionar inespecíficos como estreñimiento y molestias abdominales. Algunos factores como la institucionalización, el sedentarismo, determinados hábitos alimentarios puede hacer de este grupo de pacientes, un grupo más vulnerable a este tipo de complicaciones¹⁷. Se

requiere cada vez más, mayores conocimientos de farmacocinética y de las interacciones existente entre fármacos para la realización de una buena praxis médica.

BIBLIOGRAFIA

1. NICE Clinical guideline 2009 – Schizophrenia pag 10
2. Frogley C, Taylor D, Dickens G, et al. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(9):1351-71.
3. Kosten TA, Nestler FJ. Clozapine attenuates cocaine conditioned place preference. *Life Science.* 1994;55:9-14.
4. Tang WK, Ungvari GS: Clozapine-induced intestinal obstruction. *Aust N Z J Med.* 1999;29(4):560.
5. Levin TT, Barrett J, Mendelowitz A. Death from clozapine-induced constipation: case report and literature review. *Psychosomatics.* 2002 Jan-Feb;43(1):71-3.
6. Pegah P, Bourgeois J. Clozapine, fluoxetine, and benztropine associated ileus: case report. *Jefferson J Psychiatry.* 2007;21(1).
7. de Leon J, Odom-White A, Josiassen RC, Diaz FJ, Cooper TB, Simpson GM. Serum antimuscarinic activity during clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(4):336-41.
8. Drew L, Herdson P. Clozapine and constipation: a serious issue. *Aust N Z J Psychiatry.* 1997;31(1):149-50.
9. Coulter D. Intensive Medicines Monitoring Program. *Prescriber Update.* 2002;23(3):39.
10. Ono S, et al, Human liver microsomal diazepam metabolism using cDNA-expressed cytochrome P450s: role of CYP2B6, 2C19 and the 3A subfamily. *Xenobiotica.* 1996 Nov;26(11):1155-66.
11. Volotinen M, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on timolol metabolism in human liver microsomes and cryo-preserved hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010 April;106(4):302-9.
12. Karmacharya R, Mino M, Pirl WF. Clozapine-induced eosinophilic colitis. *Am J Psychiatry.* 2005;162(7):1386-7.
13. Pelizza L, Melegari M. Clozapine-induced microscopic colitis: a case report and review of the literature. *J. Clin Psychopharmacol.* 2007;27(6):571-4.
14. Martinez C, Gonzalez-Molinier M, Conejo J, Moreno M. Severe bowel ischemia due to clozapine with complete remission after withdrawal. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(4):463-4.
15. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-23.
16. Sergio Rebolledo Moller, María José Lobato Rodríguez. *Cómo afrontar la esquizofrenia, una guía para familiares, cuidadores y personas afectadas* 2004;69-82.
17. Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(4):936-71