

I. Espiño  
P. Varela-Casal  
A. Araúxo

## Miocarditis por clozapina

Servicio de Psiquiatría  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela  
Santiago de Compostela

La clozapina es un fármaco antipsicótico atípico derivado de las dibenzodiazepinas, con una débil actividad dopaminérgica sobre receptores  $D_2$  y alta afinidad por los receptores dopaminérgicos  $D_1$  y  $D_4$ , además de un potente antagonismo serotoninérgico y noradrenérgico. Es el único antipsicótico atípico que tiene establecida su eficacia en pacientes diagnosticados de esquizofrenia resistente, siendo efectivo en el 30% de los pacientes esquizofrénicos refractarios a otros tratamientos<sup>1</sup>.

Sin embargo la clozapina tiene múltiples efectos secundarios, algunos de ellos potencialmente mortales, de los que destaca la inducción de agranulocitosis en el 1% de los pacientes tratados en el primer año de tratamiento<sup>2</sup> —la monitorización hematológica es obligatoria—, convulsiones, tromboembolismo pulmonar, hiperglucemia y hepatitis, entre otros<sup>3</sup>. Complicaciones cardíacas como la miocarditis y la miocardiopatía han estado siempre íntimamente relacionadas con el tratamiento por clozapina<sup>4</sup> y han sido descritas en relación directa con el fármaco<sup>5</sup>, existiendo información y casos bien documentados que muestran una fuerte asociación entre el fármaco y este efecto adverso, no así con otros fármacos antipsicóticos<sup>6</sup>. El primer caso de miocarditis por clozapina fue publicado en 1980 por Vesterby et al<sup>7</sup>, pero esta asociación no fue confirmada hasta 1999 cuando Killian et al. identifican 15 casos de miocarditis y 8 de miocardiopatía entre 8.000 pacientes tratados con clozapina<sup>8</sup>. Se estima una incidencia actual de 0,7% - 1,2%<sup>9</sup>, y se informó de la presencia de miocarditis desde la tercera semana de tratamiento hasta la sexta<sup>5,8</sup>, existiendo un mayor riesgo de desarrollar alteraciones cardíacas durante el primer mes, pero persistiendo con su uso<sup>8,10</sup>, así como la presencia de cardiomiopatía crónica entre el segundo mes y los 3 años tras el inicio del tratamiento<sup>10</sup>, siendo posible que un cuadro

de miocarditis no fulminante o incluso subclínica progrese hasta una miocardiopatía dilatada a lo largo de los años<sup>3</sup>.

Presentamos el caso de un varón de 26 años, diagnosticado de esquizofrenia paranoide, que presentaba sintomatología refractaria a múltiples tratamientos antipsicóticos —haloperidol, olanzapina, risperidona y amisulpride— a dosis y tiempos correctos, por lo que se inició tratamiento con clozapina. Al ingreso resultaron normales el hemograma y el resto de determinaciones analíticas básicas, radiografía de tórax y electrocardiograma —ritmo sinusal a 88 lpm—. Se comenzó con 25 mg/día, con incrementos de 25 mg/día cada 48 h. Quince días después de iniciar el tratamiento, coincidiendo con el aumento de dosis de 150 a 175 mg /día, el paciente presenta malestar generalizado, mialgias, tos no productiva, taquicardia sinusal (120 lpm), dificultad respiratoria, taquipnea y fiebre de 39,5 °C que no cede con antitérmicos. La auscultación cardiopulmonar mostraba una disminución del murmullo vesicular bilateral. La gasometría arterial indicaba hipoxemia ( $pO_2$  de 54 mmHg y  $pCO_2$  de 34,3 mmHg); el hemograma un 68% de neutrófilos, un 18% de linfocitos y un 4% de eosinófilos; y la radiografía de tórax un agrandamiento de la silueta cardiopericárdica con derrame pleural bilateral, compatible con fallo cardíaco. Se derivó al servicio de medicina interna donde le realizaron ECG (microcomplejos con inversión de la onda T en DI, DII y DIII) y ecocardiograma (ventrículo izquierdo de diámetros normales, con depresión de la función sistólica y FE de 45%). Los hemocultivos fueron negativos. Las analíticas seriadas objetivaron neutrofilia (de 68 a 74%) con eosinofilia (de 4 a 11% de eosinófilos). La impresión diagnóstica fue de miocarditis de probable etiología medicamentosa. Se indicó la retirada de clozapina y se pausó tratamiento con furosemida 60 mg/día, losartán potásico 50 mg/día y enalapril 5 mg/día, con buena evolución del cuadro. A los 10 días el ecocardiograma indicaba una recuperación de la función sistólica y una FE de 69%, con normalización del hemograma, por lo que se instauró nuevo tratamiento psiquiátrico: haloperidol 12 mg/día, biperideno 4 mg/día y lamotrigina 100 mg/día.

Múltiples teorías intentan sustentar la naturaleza de la miocarditis inducida por clozapina. Debido a la presencia de

Correspondencia:  
Iria Espiño Díaz  
Servicio de Psiquiatría  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela  
Travesía da Choupana s/n  
15706 - Santiago de Compostela  
Correo electrónico: iriaespinho@hotmail.com

infiltrados eosinofílicos y eosinofilia en sangre periférica, se ha propuesto una reacción aguda de hipersensibilidad al fármaco mediada por la IgE (reacción alérgica tipo I)<sup>5,8</sup>. Otras teorías patogénicas implican una reacción alérgica tipo III con la formación y precipitación de inmunocomplejos, aunque el daño solo en el músculo cardíaco es inusual<sup>8</sup>, o mediante un efecto tóxico directo de la clozapina en el músculo cardíaco por infiltrados inflamatorios<sup>8</sup> o el aumento de catecolaminas y citoquinas por acción del fármaco<sup>11</sup>. Pero estas hipótesis aún no están probadas. Como ilustra el caso, las características clínicas de la miocarditis son inespecíficas. Aunque pueden estar presentes síntomas como la fiebre, taquicardia, dolor torácico, disnea, eosinofilia, elevación de enzimas cardíacas y cambios en ECG, ninguno de ellos es patognomónico del cuadro<sup>3</sup>. Además, muchas características de la miocarditis —fiebre, taquicardia o fatiga— también pueden estar presentes por el mero tratamiento con clozapina. La resolución de los síntomas en días o semanas es común en los pacientes que sobreviven a las primeras fases, y la mejoría de la función cardíaca puede retrasarse en el tiempo<sup>5</sup>.

Ante la sospecha del cuadro debe ser urgente una cuidadosa monitorización de la función cardíaca, valoración de síntomas clínicos de compromiso de la función cardíaca (palpitaciones, dolor torácico, disnea), signos de respuesta autoinmune (fiebre, leucocitosis, eosinofilia), signos directos de daño miocárdico (elevación de CK, LDH, AST) y signos de disfunción cardíaca utilizando técnicas como ECG y ecocardiografía, además de la inmediata discontinuación de la clozapina y el correspondiente tratamiento cardiológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Conley RR. Optimizing treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 3):44-8.
2. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:162-7.
3. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:32-41.
4. Fitzsimons J, Berk M, Lambert T, Bourin M, Dodd S. A review of clozapine safety. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(4):731-44.
5. Hägg S, Spigset O, Bate A, Soderström TG. Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):382-8.
6. Coulter DM, Bate R, Meyboom RHB, Lindquist M, Edwards IE. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ* 2001;322:1207-9.
7. Vesterby A, Pedersen JH, Kaempe B, et al. Sudden death during treatment with clozapine (Leponex). *Ugeskr Laeger* 1980;142:170-1.
8. Killian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. 1999. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 354:1841-5.
9. Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, et al. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf* 2007;30(1):47-57.
10. La Grenade L, Graham D, Trontell A. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States. *N Engl J Med* 2001;345(3):224-5.
11. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(Suppl.1):3-14.