



Revista Colombiana de Psiquiatría

ISSN: 0034-7450

revista@psiquiatria.org.co

Asociación Colombiana de Psiquiatría
Colombia

Castañeda Ramírez, Jhon Jairo; Cardona Deaza, José Luis; Miranda Rosero, Harold; Franco
Londoño, Jairo

Miocarditis por clozapina: reporte de caso y revisión de tema

Revista Colombiana de Psiquiatría, vol. 40, núm. 1, marzo, 2011, pp. 170-182

Asociación Colombiana de Psiquiatría

Bogotá, D.C., Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80619286012>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Miocarditis por clozapina: reporte de caso y revisión de tema

Jhon Jairo Castañeda Ramírez¹

José Luis Cardona Deaza²

Harold Miranda Rosero³

Jairo Franco Londoño⁴

Resumen

Introducción: La miocarditis es definida como la inflamación del músculo cardíaco. A pesar de que existen síntomas que pueden ayudar a realizar su diagnóstico, el paciente puede encontrarse asintomático o debutar con muerte súbita. La clozapina es un medicamento indicado para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria, el cual puede producir cardiopatías. *Objetivo:* Presentar el caso de un paciente de 20 años, quien falleció debido a una miocarditis por clozapina. *Método:* Reporte de caso. *Resultados:* Se describe un caso asintomático y fatal de miocarditis por clozapina; se presentan las placas histológicas de miocardio con infiltrado eosinofílico, característico de la entidad. *Discusión:* Se describen las características de la entidad y la forma de realizar su diagnóstico. *Conclusión:* Aunque la miocarditis por clozapina es bastante rara (prevalencia: del 0,015% al 0,188%), puede producirse en mayor medida durante las primeras 8 semanas de tratamiento, período durante el cual debe investigarse de manera activa.

Palabras clave: Miocarditis, hipersensibilidad, clozapina, muerte súbita.

Title: Myocarditis Due to Clozapine: Case Report and Topic Review

Abstract

Introduction: Myocarditis is a heart muscle inflammation. There are signs that can help make the diagnosis but, the patient may be asymptomatic or presented with sudden death. Clozapine is indicated for the treatment of refractory schizophrenia, it may cause cardiomyopathies. *Objective:* To report the case of a 20-year-old who died of myocarditis due to

¹ Médico. Residente II de Psiquiatría, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia.

² Médico patólogo. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia.

³ Médico internista. Profesor, Posgrado de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia.

⁴ Médico psiquiatra forense. Profesor, Posgrado de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira. Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses. Pereira, Colombia.

clozapine. *Methods:* Case report. *Results:* We describe an asymptomatic case of fatal myocarditis due to clozapine, and we show histological slides of the heart with characteristic eosinophilic infiltration. *Discussion:* We discuss the manifestations of the entity and how to diagnose it. *Conclusions:* Although clozapine myocarditis is rare (prevalence: 0,015% - 0,188%). It may occur within 8 weeks of treatment, time which should be actively investigated.

Key words: Myocarditis, hypersensitivity, clozapine, sudden death.

Introducción

La miocarditis (MC) es definida como la inflamación del músculo cardíaco. Puede ser diagnosticada mediante criterios ya sean clínicos o histopatológicos. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad varían dentro de un amplio espectro sintomático: inician con alteraciones electrocardiográficas asintomáticas, y abarcan hasta síntomas de insuficiencia cardíaca fulminante (IC); en otras ocasiones pueden encontrarse arritmias, bloqueos cardíacos y un síndrome que se asemeja al de un infarto agudo del miocardio (IM).

En la mayoría de los pacientes que presenta inflamación miocárdica, demostrada con electrocardiografía; el proceso es aparentemente autolimitado a corto plazo, y no deja secuelas evidentes. Las alteraciones en el electrocardiograma (ECG) más severas, como el bloqueo de rama, el bloqueo auriculoventricular (AV) de alto grado y la presencia de ondas Q,

se asocian a consecuencias clínicas de peor pronóstico a largo plazo.

Una minoría de los pacientes, quienes inicialmente son asintomáticos, puede presentar durante el curso de la enfermedad síntomas de IC, arritmias severas, trastornos de la conducción, o, incluso, un colapso cardiovascular. Aunque en raras ocasiones, la miocarditis puede ser fatal, debido a la presencia de insuficiencia cardíaca o muerte súbita (1).

La MC por clozapina se produce en, aproximadamente, del 0,015% al 0,188% de los pacientes tratados con el medicamento (2), aunque algunos reportes indican tasas un poco más altas, las cuales oscilan entre el 0,7% y el 1,2% (3). La MC por clozapina también podría ser subestimada, ya que en la forma no fulminante la alteración puede presentarse de manera temporal, y los síntomas observados pueden ser relacionados con los efectos de titulación del medicamento (4). Aproximadamente el 80% de los casos de MC ocurre durante las primeras 4 semanas de tratamiento, y se estima que hasta el 90% puede ocurrir dentro de las primeras 8 semanas (4).

Miocarditis (MC)

La MC es la inflamación del músculo cardíaco, y puede ser diagnosticada mediante criterios clínicos o histopatológicos. Las manifestaciones clínicas van desde alteraciones electrocardiográficas asintomáticas hasta síntomas de insuficiencia cardíaca fulminante (IC).

Las manifestaciones clínicas no cardíacas pueden ayudar a identificar agentes infecciosos, tóxicos o enfermedades autoinmunes que están afectando al corazón, y que podrían dar una MC; por ejemplo: síntomas de un pródromo viral, como fiebre, mialgias y sensibilidad a la palpación muscular pueden preceder a la aparición de la miocarditis viral, mientras que en casos de una reacción tardía de hipersensibilidad pueden aparecer, inicialmente: *rash* cutáneo, eosinofilia y niveles elevados de las enzimas hepáticas.

Las causas de la MC aguda incluyen una amplia gama de agentes etiológicos, tales como: infecciones virales, bacterianas o micóticas; enfermedades vasculares sistémicas o del colágeno; y algunos medicamentos o toxinas. En el mundo la causa más común de miocarditis sigue siendo el *Trypanosoma cruzi*, que infecta a unas 18 millones de personas al año y es responsable de 50.000 muertes anuales (5).

El tratamiento de la MC se basa en dos objetivos: el primero consiste en corregir la causa específica de la MC, y el segundo, en la prevención y solución de las complicaciones o manifestaciones clínicas de la enfermedad, tales como la IC o las arritmias. En los centros de referencia la historia natural de la enfermedad depende de la causa subyacente y de la forma de su presentación clínica (6,7).

La MC es una indicación habitual de trasplante cardíaco (8) y una causa importante de muerte súbita

(MS) inexplicada en personas jóvenes (9). Una revisión de series grandes de autopsias realizadas en jóvenes por MS demostró que la MC podía ser responsable del 42% de los casos. Esta alta incidencia demuestra que la MC subclínica puede ser una causa asidua de fibrilación ventricular y MS (10).

A raíz de un estudio de autopsias realizadas en Israel, donde se evaluó a 162 sujetos con edades entre los 9 y los 39 años, con MS, sin patologías primarias previas, sin eventos traumáticos precedentes a la muerte y con una historia de síntomas inferior a 24 horas, se encontró que el 15% de las muertes fue de origen no cardíaco (principalmente, hemorragia intracraneal), y un 73%, de origen cardíaco. En los pacientes de 20 a 29 años se encontró como responsable a la enfermedad coronaria en un 24% de los casos; a la MC en el 22%; y a la miocardiopatía hipertrófica (MCH) en el 13%. En el grupo de edad de 30 a 39 años la enfermedad coronaria se encontró en el 58% de los casos; la MC, en el 11%; y la MCH, en un 2% (11).

Diagnóstico

El patrón de oro para el diagnóstico de la MC continúa siendo la visualización directa del miocardio, ya sea en la autopsia o por medio de una biopsia endomiocárdica (BEM). Con el fin de estandarizar los criterios para el diagnóstico histológico de la MC, en 1986 se propusieron los

criterios de Dallas, que siguen siendo utilizados de forma sistemática (12).

Para realizar el diagnóstico de MC activa debe identificarse la presencia de infiltrado celular inflamatorio y destrucción de los miocitos. En la MC límite se observa infiltrado celular inflamatorio sin lesión de los miocitos. El examen histológico revela la presencia de infiltrados celulares, que suelen ser histiocíticos y mononucleares; este infiltrado puede describirse como linfocítico, eosinofílico o granulomatoso. Los infiltrados son de diversa gravedad y se asocian a menudo con necrosis de los miocitos y la desorganización del citoesqueleto miocárdico. Algunas variedades histológicas específicas de MC incluyen las formas eosinofílica, granulomatosa o de células gigantes (13).

Etiología

A pesar de que existe una gran variedad de posibles agentes etiológicos implicados como causa de la MC, la MC viral sigue siendo el prototipo de esta enfermedad. Los enterovirus, especialmente el *Coxsackie B*, han sido percibidos como la causa viral predominante (14). En un estudio de pacientes con diagnóstico de MC confirmada por BEM se encontró la presencia de genoma viral (adenovirus, enterovirus, citomegalovirus, en orden decreciente de frecuencia) en el 38% de los casos (15).

El diagnóstico histológico de la MC linfocítica (viral) requiere la presencia de un importante infiltrado

inflamatorio linfocítico y una menor cantidad de células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos, asociada a degeneración o necrosis de los miocitos (13). La presencia de un infiltrado rico en estos, sugiere otras entidades, como la MC por hipersensibilidad (MHS) (3,13).

Miocarditis por hipersensibilidad (MHS)

La MHS es una reacción autoinmune del corazón, la cual a menudo ha sido asociada a medicamentos o tóxicos. Se caracteriza por la presencia de un *rash* cutáneo agudo, fiebre, eosinofilia periférica y alteraciones en el ECG, como cambios inespecíficos del segmento ST o patrones similares a los observados en el IM (16,17).

Algunos pacientes pueden presentar MS o una IC rápidamente progresiva. La verdadera incidencia de MHS se desconoce; una estimación proveniente de un estudio identificó 16 casos en más de 3.000 autopsias consecutivas (<0,5%) (17). En otros estudios se encontraron prevalencias del 2,4% al 7% en los corazones enfermos de pacientes a quienes se les trasplantó uno nuevo (18).

La MHS es una reacción temporal, usualmente relacionada con un medicamento que ha sido prescrito recientemente. Muchos medicamentos han sido implicados en este síndrome, incluyendo metildopa, hidroclorotiazida, furosemida, ampicilina, tetraciclina, azitromicina, aminofilina, fenitoína, benzodiazepinas, antidepresivos

tricíclicos y clozapina (3,19,20). La MHS no siempre se presenta desde el inicio del uso de estos medicamentos: se ha reportado, por ejemplo, MHS después de 2 años de haber iniciado la clozapina (3). En términos histológicos, la MHS se caracteriza por la presencia de un infiltrado intersticial con eosinófilos prominentes, poco asociado a necrosis de los miocitos (3) (figura 1).

Presentación del caso

Paciente masculino de 20 años de edad, procedente de Pereira (Risaralda), estudiante de secundaria. Durante los últimos 2 meses presentó episodios de agitación psicomotora y agresividad, insomnio global, inversión del patrón de sueño, ideas delirantes referenciales y alucina-

ciones auditivas. En medio de sus crisis de agitación psicomotora fue agresivo con sus familiares, razón por la cual se le hospitalizó.

Durante la hospitalización hubo mejoría parcial de sus síntomas positivos. Se inició clozapina a dosis de 50 mg/día. A los 25 días de iniciada esta medicación, el paciente presentó cefalea, deposiciones diarreicas y emesis, y esto se le manejó en forma sintomática, con metoclopramida parenteral, suero oral, Smecta®, Plasil® y Algimide®. El paciente continuó vomitando durante la noche de ese mismo día (aproximadamente, 750 mL); en la madrugada presentó una lipotimia, fue atendido por sus familiares, y estos llamaron al servicio de atención domiciliaria, que llegó 15 minutos después. Al examinar al paciente se determinaron signos de

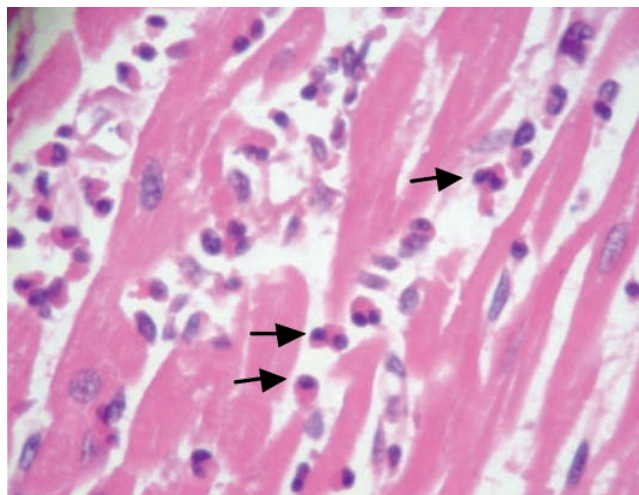


Figura 1. Placa del miocardio del paciente, donde se aprecia un infiltrado inflamatorio predominantemente constituido por eosinófilos (señalados con flechas). Tinción con hematoxilina eosina.

muerte cerebral, por lo que no se le realizaron maniobras de reanimación.

El paciente tenía diagnóstico de esquizofrenia paranoide desde los 17 años de edad, y fue manejado, primordialmente, con olanzapina; además, recibió por períodos cortos quetiapina, sertralina, trazodona, levomepromacina y clonacepam. Consumía de forma habitual marihuana y era consumidor pesado de nicotina, y esporádico, de *popper*, éxtasis y cocaína. No tenía historia previa de patologías médicas generales; en especial, de cardiopatía. Tenía, además, antecedentes de enfermedad mental en ambas líneas parentales.

El reporte de la necropsia realizada el mismo día del fallecimiento describe a un sujeto de aspecto cuidado, contextura delgada y buen estado nutricional.

Al examen externo no se encontraron malformaciones ni lesiones externas recientes o antiguas de origen traumático. Al examen interno no presentaba lesiones de origen traumático; se encontró congestión visceral generalizada, con abundante líquido serosanguinolento en el parénquima pulmonar, cardiomegalia, con hipertrofia ventricular izquierda, y severa hepatomegalia y hemorragias subepicárdicas; la congestión visceral era más pronunciada en los pulmones y el corazón.

El corazón se encontró de forma normal, con discreto aumento de tamaño a expensas del ventrículo izquierdo, moderada cantidad de acúmulos de tejido graso subepicár-

dico, miocardio pálido, con aéreas de hemorragia subepicárdica, válvulas funcionales y sin alteraciones anatómicas; peso: 365 gramos, con hipertrofia de la pared libre del ventrículo izquierdo y del *septum* interventricular; espesor del ventrículo izquierdo: 2 cm; del ventrículo derecho: 0,6 cm; del *septum* interventricular: 2 cm; ostium coronarios permeables; músculos papilares y cuerdas tendinosas sin alteraciones; arterias coronarias permeables en todo su trayecto, sin placas ateromatosas, malformaciones o lesiones; pericardio sin heridas ni hematomas.

Pulmones congestivos y con leve pigmentación bilateral por antracosis. Hígado congestivo, de forma normal, aumentado de tamaño, de color violáceo y consistencia firme; peso: 2.350 gramos. Alcoholemia: negativa. Benzodiazepinas en orina: positiva. Marihuana en orina: positiva. Cocaína y opiáceos en orina: negativos.

El estudio histopatológico mostró un severo infiltrado inflamatorio agudo, constituido por eosinófilos en gran cantidad, polimorfonucleares neutrófilos e histiocitos (figura 2), de distribución difusa, con necrosis y degeneración severa de miocitos (figura 3), compatible con miocarditis activa aguda por hipersensibilidad. Diagnóstico histológico: MHS aguda severa inducida por clozapina.

Discusión

El caso descrito es el de un paciente adulto joven quien falleció de

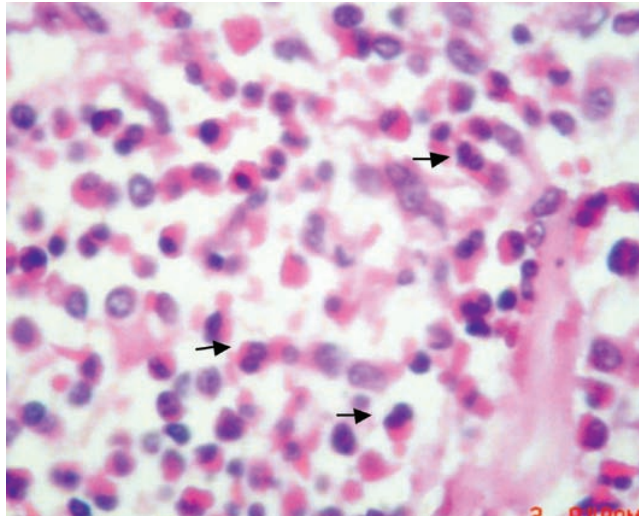


Figura 2. Miocardio del paciente con inflamación aguda y severa, con abundantes eosinófilos (señalados con flechas). Tinción con hematoxilina eosina.

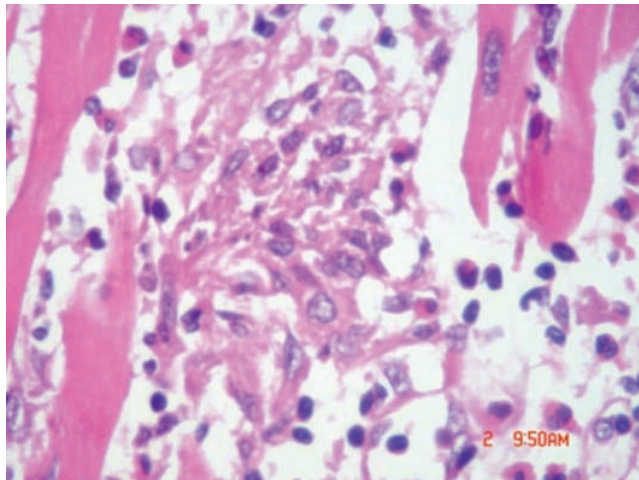


Figura 3. Miocardio del paciente con necrosis de células musculares miocárdicas, con severo infiltrado inflamatorio. Tinción con hematoxilina eosina.

forma súbita durante su primer mes de tratamiento con clozapina. Los días previos a la muerte no presentó los síntomas clásicamente descritos

en la literatura como indicativos de MC; por el contrario, ésta debutó como un caso de IC fulminante que llevó a la muerte al paciente de forma

inmediata. En el estudio histológico del corazón se evidenció la presencia de una MC aguda severa, con infiltrados inflamatorios de predominio eosinofílico, correspondiente a una MHS, tal como sucede en la MC producida por clozapina.

La clozapina es un medicamento comúnmente clasificado como perteneciente al grupo de los antipsicóticos de segunda generación. Es un derivado tricíclico de la dibenzodiazepina; se diferencia del grupo de antipsicóticos de primera generación por su mayor eficacia, la menor incidencia de trastornos extrapiramidales 2,3s y su efecto en los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos (21,22). A menudo está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia (EZ) refractaria. La clozapina reduce las tasas de mortalidad global de la EZ; especialmente, al disminuir el índice de suicidios (23). La EZ es un trastorno habitual, presenta una prevalencia de por vida cercana al 0,55%, y una incidencia anual de unos 10 a 15 casos por cada 100.000 habitantes (24).

La EZ está asociada a mayores tasas de mortalidad que las observadas en la población general. Esta situación ha sido atribuida, en gran parte, a los estilos de vida del paciente (25); de hecho, los sujetos que padecen EZ tienen una probabilidad más elevada de ser fumadores pesados, de ser sedentarios y de consumir sustancias psicoactivas (26). De manera adicional, el consumo de medicamentos del tipo antipsicótico

puede constituir un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad.

La mortalidad cardiovascular es una causa importante de fallecimientos en los pacientes que sufren EZ, quienes presentan un riesgo dos veces mayor que la población general. La morbilidad cardiovascular continúa siendo uno de los factores por considerar en mayor grado en relación con el riesgo-beneficio respecto al uso de los medicamentos antipsicóticos (27,28).

Todos los antipsicóticos atípicos se han asociado a presencia de hipotensión; especialmente, la ortostática. La clozapina ha sido el medicamento de este grupo que más probabilidades tiene de causar hipotensión, al compararse con otros fármacos como la olanzapina, la quetiapina o la risperidona (29,30).

Los antipsicóticos atípicos también se han asociado a incremento en el peso corporal, con riesgo más elevado de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemias; todos ellos, factores de riesgo conocidos para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (31-33). Por último, también han sido implicados dentro del incremento en el intervalo QTc, factor de riesgo para el desarrollo de arritmias (34).

En el caso específico de la clozapina, ésta se ha visto asociada a la producción de algunos efectos adversos potencialmente fatales. En un comienzo se prestó mayor atención al riesgo que conlleva el desarrollo de agranulocitosis, y que

puede observarse en el 1% de los pacientes tratados con el fármaco (35). Durante los últimos 10 años se ha hecho mayor énfasis en el riesgo potencial que tienen los pacientes tratados con clozapina de desarrollar cardiomiopatías (3,4,36,37).

En Estados Unidos el 80% de los casos de cardiomiopatía debida a la clozapina se produjeron en pacientes menores de 50 años de edad, y la miocardiopatía dilatada fue el evento reportado más a menudo (38). La asociación entre miocardiopatía y el uso de clozapina ha sido descrita en varias ocasiones: por ejemplo, la Federal Drug Agency de Estados Unidos (FDA) fue informada en 2002 de 28 casos de MC y 41 casos de cardiomiopatía; de estos, 18 casos fueron fatales, y 10, asociados al uso solo temporal de clozapina; 13 de las 18 muertes por MC fueron confirmadas en la autopsia. Se estima que la incidencia de MC fatal por clozapina durante el primer mes de tratamiento fue de 321 por 1 millón de personas al año (30,38,39).

La MC se produce, aproximadamente, en el 0,015% al 0,188% de los pacientes tratados con clozapina (2), aunque algunos reportes indican tasas un poco más altas, que oscilan entre el 0,7% y el 1,2% (3). La MC por clozapina también podría ser subestimada, ya que en la forma no fulminante el trastorno puede presentarse y ser confundido con otra clase de síntomas observados en los pacientes, tales como fiebre o taquicardia, los cuales pueden ser

atribuidos a los efectos de la titulación del medicamento (4).

Aproximadamente el 80% de los casos de MC ocurre durante las primeras 4 semanas de tratamiento, y se estima que hasta el 90% puede ocurrir dentro de las primeras 8 semanas después de haberse iniciado éste (4). Si no se brinda el tratamiento adecuado, la MC por clozapina puede presentar una tasa de mortalidad tan alta como del 50% de los casos (40); en otros casos, aun en las formas no fulminantes o subclínicas, la enfermedad puede progresar a una cardiomiopatía dilatada, que se relaciona con disfunción ventricular y síntomas de IC congestiva (41).

Llegar al diagnóstico de MC por clozapina la mayoría de las veces no es un proceso fácil, pues los hallazgos clínicos presentados en los pacientes no son específicos para el diagnóstico de la enfermedad: por ejemplo, se puede encontrar fiebre hasta en el 20% de los pacientes (4) o taquicardia hasta en el 46% (3,36). La presentación clínica varía desde casos asintomáticos hasta casos más graves, que incluyen arritmias, taponamiento cardíaco, IC congestiva fulminante o la MS (3,4,36).

Aunque se desconoce el mecanismo exacto por el cual la clozapina produce MC, la hipótesis más aceptada en la actualidad es que se trata de una reacción de hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E; ello se sustenta con la eosinofilia periférica y el hallazgo en la BEM de infiltrados de predominio eosinofílico en los individuos afectados (40).

Otros de los mecanismos que han sido implicados en la fisiopatología de la MC por clozapina son: niveles elevados de catecolaminas, que pueden llevar a disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía; deficiencias en el citocromo P450 1A2/1A3; bloqueo de los canales iónicos dependientes de calcio; aumento en la producción y la liberación de citoquinas proinflamatorias; y niveles bajos de selenio en suero (4,36).

A pesar de que el patrón de oro para el diagnóstico de MC es la BEM, este procedimiento no se halla exento del riesgo de complicaciones graves; por tal motivo, en la actualidad se recomienda ante la sospecha clínica de MC la realización de un ecocardiograma, herramienta fácil de realizar y disponible en la mayoría de los centros hospitalarios (36).

Aunque se recomienda de manera rutinaria la medición de las enzimas cardíacas ante la sospecha de MC, estas carecen de adecuados niveles de sensibilidad y especificidad para su detección (4,36); también, algunos reportes recientes plantean al péptido natriurético tipo B como una herramienta de diagnóstico útil para la detección y monitorización de aquellos pacientes en quienes se sospecha la MC, aunque se requiere mayor evidencia al respecto para que se pueda recomendar tomarlo de manera rutinaria (2,36,37).

El tratamiento más recomendado en la actualidad para la MC por clozapina se inicia con la sus-

pensión inmediata del fármaco; además de brindar el tratamiento médico requerido de acuerdo con el compromiso del paciente (4,36,37), puede ser necesario que se brinde soporte inotrópico y monitorización en la Unidad de Cuidados Intensivos. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, betabloqueadores y antagonistas de la aldosterona. A pesar de que en el momento no se cuenta con evidencia suficiente para recomendar el uso de esteroides de forma rutinaria, existen algunos reportes de casos los cuales indican que pueden ser de utilidad en esta patología (4,36,37).

Conclusiones

La MC es la inflamación del músculo cardíaco ocasionada por múltiples etiologías, que incluyen causas infecciosas (las virales son las más usuales), tóxicas, medicamentosas o como manifestación de otras patologías. A pesar de que los pacientes pueden presentar síntomas que ayuden a pensar en su diagnóstico, es común que curse de forma asintomática, o que, por el contrario, se presente como MS.

La MC es responsable de ocasionar muerte súbita con relativa frecuencia en pacientes jóvenes, y a pesar de que se brinde el tratamiento adecuado en su debido momento, puede acompañarse de complicaciones graves, como la cardiomiopatía dilata, o llevar al paciente a un trasplante cardíaco u ocasionar la

muerte a entre el 20% y el 50 % de los sujetos a los 5 años de seguimiento.

El patrón de oro para el diagnóstico de MC es la BEM, procedimiento no disponible con facilidad, y que puede acompañarse de complicaciones graves, o, incluso, la muerte; por lo tanto, se requiere otro tipo de medidas diagnósticas como el ecocardiograma, herramienta de diagnóstico fácil de realizar, y prácticamente exenta de riesgos y de fácil disponibilidad.

La clozapina es un medicamento antipsicótico con adecuada potencia y tolerabilidad, recomendado para el tratamiento de pacientes que padecen EZ refractaria. A pesar de conocerse ampliamente el riesgo que tiene de inducir agranulocitosis, durante los últimos años se ha empezado a prestar más interés al riesgo que conlleva respecto al desarrollo de cardiopatías.

La MC por clozapina es una complicación bastante rara relacionada con el fármaco; sin embargo, debido a su gravedad y a la incidencia elevada que presenta durante las primeras 8 semanas de tratamiento, debe ser buscada de forma activa (buscar eosinofilia en los hemogramas que se toman de forma semanal al inicio del tratamiento), y ante su sospecha el paciente debería derivarse a un centro hospitalario que cuente con los recursos y herramientas necesarios para su diagnóstico y tratamiento óptimos.

Ante la presencia de taquicardia, fiebre o astenia en un paciente que recibe clozapina no debe pensarse

que este tipo de síntomas corresponde a los efectos corrientes de su utilización, sino, por el contrario, se debe pensar que puede tratarse de un caso de MC, por lo cual debe suspenderse de inmediato el fármaco. El paciente debe ser estudiado inicialmente con enzimas cardíacas, ECG, hemograma (buscando la presencia de eosinofilia), evaluación por un cardiólogo, y, si se cree necesario, tomar un ecocardiograma.

Cuando se decide iniciar clozapina a un paciente es importante describir dentro de la historia clínica la indicación por la cual debe usarse, ya sea debido a la refractariedad al tratamiento con otros antipsicóticos, o, en su defecto, por la intolerancia que se ha presentado a estos; además, debe dejarse constancia dentro de la historia del consentimiento informado que se ha obtenido del paciente una vez le han sido expuestas las indicaciones; en su caso, las reacciones adversas (incluyendo el riesgo de cardiopatía) o la posibilidad de presentarse complicaciones inherentes al tratamiento.

Referencias

1. Wentworth P, Jentz LA, Croal AE. Analysis of sudden unexpected death in southern Ontario, with emphasis on myocarditis. *Can Med Assoc J.* 1979;120:676-80, 706.
2. Grgas M, Washburn CF Jr, Caley CF. Clozapine-induced myocarditis: 2 case reports. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:91-2.
3. Haas SJ, Hill R, Krum H, 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;30:47-57.
4. Merrill DB, Ahmari SE, Bradford JM, et al. Myocarditis during clozapine treatment. *Am J Psychiatry.* 2006;163:204-8.
5. Whitton JL, Feuer R. Myocarditis, microbes and autoimmunity. *Autoimmunity.* 2004;37:375-86.
6. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009;360:1526-38.
7. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:1077-84.
8. Moloney ED, Egan JJ, Kelly P, et al. Transplantation for myocarditis: a controversy revisited. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1103-10.
9. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, et al. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med.* 2004;141:829-34.
10. Basso C, Calabrese F, Corrado D, et al. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res.* 2001;50:290-300.
11. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol.* 1991;68:1388-92.
12. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol.* 1987;18:619-24.
13. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation.* 2006;113:876-90.
14. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart.* 1997;78:539-43.
15. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:466-72.
16. Burke AP, Saenger J, Mullick F, et al. Hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115:764-9.
17. Fenoglio JJ Jr, McAllister HA Jr, Mullick FG. Drug related myocarditis, I: hypersensitivity myocarditis. *Hum Pathol.* 1981;12:900-7.
18. Wu LA, Lapeyre AC 3rd, Cooper LT. Current role of endomyocardial biopsy in the management of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:1030-8.
19. Taliercio CP, Olney BA, Lie JT. Myocarditis related to drug hypersensitivity. *Mayo Clin Proc.* 1985;60:463-8.
20. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore).* 2009;88:131-40.
21. Factor SA. Pharmacology of atypical antipsychotics. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25:153-7.
22. Abidi S, Bhaskara SM. From chlorpromazine to clozapine--antipsychotic adverse effects and the clinician's dilemma. *Can J Psychiatry.* 2003;48:749-55.
23. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:82-91.
24. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, et al. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry.* 2002;47:833-43.
25. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2005;150:1115-21.
26. Wilk J, Marcus SC, West J, et al. Substance abuse and the management of medication nonadherence in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 2006;194:454-7.
27. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry.* 1993;163:183-9.
28. Osby U, Correia N, Brandt L, et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res.* 2000;45:21-8.
29. Drici MD, Wang WX, Liu XK, et al. Prolongation of QT interval in isolated feli-

- ne hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:477-81.
30. Glassman AH. Schizophrenia, antipsychotic drugs, and cardiovascular disease. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:5-10.
31. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:22-31.
32. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull.* 2000;26:903-12.
33. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:425-33.
34. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1774-82.
35. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med.* 1993;329:162-7.
36. Layland JJ, Liew D, Prior DL. Clozapine-induced cardiotoxicity: a clinical update. *Med J Aust.* 2009;190:190-2.
37. Annamraju S, Sheitman B, Saik S, et al. Early recognition of clozapine-induced myocarditis. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:479-83.
38. La Grenade L, Graham D, Trontell A. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States. *N Engl J Med.* 2001;345:224-5.
39. Drici MD, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoevidenciol Drug Saf.* 2007;16:882-90.
40. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet.* 1999;354:1841-5.
41. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:32-41.

Conflictos de interés: Los autores manifiestan que no tienen conflictos de interés en este artículo.

Recibido para evaluación: 29 de noviembre del 2010

Aceptado para publicación: 25 de enero del 2011

Correspondencia

Jhon Jairo Castañeda Ramírez

Carrera 7 No. 7-65

Cartago, Valle del Cauca

pecosjhon@hotmail.com