



## Presentación de caso

# Reintroducción de clozapina tras recuperación clínica de pericarditis inducida

## Reintroduction of clozapine after clinical recovery of induced pericarditis

Dulcinea Vega<sup>1</sup> 

Francisco J. Acosta<sup>1,2,3</sup> 

Eliú Pérez-Nogales<sup>4</sup> 

Nora Yárnoz-Goñi<sup>5</sup> 

Guillermo Pérez Mora<sup>1</sup>  

**Recibido: 28/11/2022**

**Aceptado: 9/03/2023**

<sup>1</sup> Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>2</sup> Servicio de Salud Mental. Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud

<sup>3</sup> Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

<sup>4</sup> Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Gran Canaria

<sup>5</sup> Unidad de Salud Mental, Servicio Aragonés de Salud, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, España



## RESUMEN

**Introducción:** la clozapina está indicada en la esquizofrenia resistente. Aunque infrecuentemente, la clozapina puede producir algunos efectos adversos graves cardiológicos, como la pericarditis o la miocarditis, en cuyo caso debe retirarse. Sin embargo, un agravamiento en la evolución clínica psiquiátrica puede hacer necesario valorar el balance riesgo beneficio de su reintroducción.

**Objetivo:** describir el caso clínico de un paciente con pericarditis inducida por clozapina y se reintroduce con éxito un año después.

**Presentación de caso:** se presenta el caso de un paciente diagnosticado de pericarditis inducida por clozapina con marcado empeoramiento de la enfermedad tras su retirada. Un año después la clozapina se reintroduce con éxito en régimen de ingreso y estrecho control de diversos parámetros, asociado una mejoría clínica.

**Discusión:** a pesar de ser la pericarditis un efecto secundario poco frecuente de la clozapina, en aquellos casos en los que se produce un empeoramiento de la clínica psicótica, su reintroducción supone un gran dilema para el que no existen guías específicas.

**Conclusión:** se sugiere considerar la reintroducción (adecuadamente monitorizada) de clozapina en casos con clínica similar. Para ello son necesarios protocolos y guías consensuadas de reintroducción de clozapina tras efectos adversos graves cardiológicos.

**Palabras clave:** pericarditis, derrame pericárdico, clozapina, reacción adversa

**Introduction:** Clozapine is recommended for treatment-resistant schizophrenia. Albeit infrequently, clozapine may cause severe cardiology adverse reactions, such as myocarditis and pericarditis, in which case it must be stopped. Nevertheless, if the clinical course of the mental illness gets worse, reintroduction of clozapine may be weighed.

**Case presentation:** We present a case report of a patient diagnosed with pericarditis associated to clozapine, who experienced a remarkable worsening of the course of illness after stopping it. One year later clozapine was successfully reintroduced under hospitalization and strict monitoring of several parameters, and patient clinically improved.

**Discussion:** Although pericarditis is a rare side effect of clozapine, in those cases in which there is a worsening of psychotic symptoms, its reintroduction is a major dilemma for which there are no specific guidelines.

**Conclusion:** It's suggested considering the reintroduction of clozapine (adequately monitored) in clinical cases with similar physical and psychiatric symptoms. Protocols and guidelines for clozapine reintroduction after severe cardiological adverse events are needed.

**Keywords:** pericarditis, pericardial effusion, clozapine, adverse reaction

## Introducción

La clozapina es el antipsicótico más efectivo en la esquizofrenia resistente.<sup>(1)</sup> Su retirada por efectos adversos graves puede preceder a una evolución nefasta de la enfermedad mental, y su reintroducción

constituir un dilema. Además, no existen protocolos ni guías consensuadas para esta compleja decisión y procedimiento.

El objetivo de este trabajo es describir el caso clínico de un paciente con pericarditis inducida por clozapina y se reintroduce con éxito un año después.

## Presentación del caso

Se trata de un paciente varón de 23 años con diagnóstico de esquizofrenia que ingresa en la Unidad de Agudos (UA) de Psiquiatría por descompensación psicótica.

Vive con sus padres. Estudios primarios, sin actividad laboral. Debut del trastorno mental a los 19 años con ingreso. Seguimiento posterior en ámbito privado. No consumo de tóxicos y buena adherencia al tratamiento.

Tras un cambio de risperidona (3mg/24h) por paliperidona (6mg/24h) debido a enlentecimiento motor, comienza con delirios de persecución, envenenamiento, y culpa, alucinaciones auditivas, con repercusión emocional y conductual, por lo que es necesario ingreso hospitalario.

Se mantiene clínica productiva resistente a dos antipsicóticos pautados en tiempo y dosis adecuada (aripirazol 35 mg/24h y paliperidona IM 150 mg/mes) por lo que se inicia tratamiento con clozapina. Tras aumento progresivo hasta 250 mg/24h, con buena tolerancia inicial y sin alteraciones analíticas, se produce respuesta clínica.

Tras seis semanas del inicio del tratamiento presenta un aparente cuadro gripal con tos y fiebre. Los valores de la analítica, la radiografía de tórax y el electrocardiograma (ECG) se encontraban dentro de la normalidad. Ante persistencia de sintomatología, aparición de dolor torácico, y cardiomegalia en nueva radiografía de tórax, se solicita valoración por Cardiología. En ecocardiograma se halla derrame pericárdico ligero (9 mm a nivel posterior), con electrocardiograma y troponinas normales. El juicio clínico inicial fue de pericarditis de probable origen vírico con pauta de colchicina e ibuprofeno. Sin embargo, la clínica empeora y aparece eosinofilia en aumento pese a descenso de 100 mg de clozapina ( $1,40$  a  $1,60 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , normal hasta  $0,500 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ). Al asociarse el mecanismo de toxicidad cardíaca de la clozapina con hipereosinofilia, con un test de Upsala <sup>(2)</sup> probable para yatrogenia, se establece relación causal con la clozapina, recomendando cambio de antipsicótico.

Tras la retirada de clozapina desaparecen los síntomas físicos, la eosinofilia y el derrame pericárdico en dos semanas. Sin embargo, se produce un empeoramiento notable de la clínica productiva, y se combinan antipsicóticos (olanzapina 30 mg/24h y amisulprida 1.200 mg/24h) con respuesta parcial, por lo que se inicia terapia electroconvulsiva (12 sesiones). Tras discreta mejoría conductual, se deriva a una Unidad de Media Estancia (UME).



En UME se realizan múltiples ensayos farmacológicos durante un año (asenapina, quetiapina, perfenacina, haloperidol, zuclopentixol intramuscular, combinación con ácido valproico). Sin embargo, la clínica productiva y su repercusión conductual persisten, por lo que se propone en sesión clínica reintroducción de clozapina en UA con consentimiento de familiares, dada la incapacidad del paciente.

Ante la inexistencia de protocolos oficiales para la reintroducción de clozapina tras pericarditis, los Servicios de Psiquiatría y Cardiología acuerdan un procedimiento de control donde se partió de un estudio basal analítico (hemograma y bioquímica con función hepática, renal, proteína C reactiva [PCR] y marcadores cardíacos: troponina, creatínfosfoquinasa [CPK]), que resultó normal. Se realiza registro diario de síntomas físicos (fiebre, tos, disnea, dolor torácico), analítica dos veces a la semana con hemograma (con cuantificación de eosinófilos y monocitos), PCR, troponina, CPK y propéptido natriurético cerebral N-terminal (pro-BNT), electrocardiograma (ECG) diario y ecocardiograma semanal durante el primer mes y posteriormente analítica y ECG semanal durante dos meses y ecocardiograma mensual durante cuatro meses.

La clozapina se reintrodujo siguiendo la pauta establecida por otros autores<sup>(3)</sup> (5 mg cada 3 días, adaptada a la presentación en nuestro país: 12,5 mg a la semana). El ascenso se condicionó a la aparición de sintomatología y a parámetros analíticos, dependiendo de cuatro marcadores: eosinófilos, monocitos, PCR y troponina. Si se presenta eosinofilia o monocitosis pero el resto es normal, se repite analítica diaria y se detiene el ascenso hasta normalización. Si existe aumento de PCR y el resto es normal se repite analítica diaria y se detiene el ascenso hasta normalización, estudiando otras causas de aumento de PCR. Si existe aumento de PCR y troponina, se suspende clozapina y debe ser evaluado por Cardiología.

Se consigue llegar a una dosis de 125 mg/24h con buena tolerancia y sin alteraciones analíticas. Dada la gravedad, se asoció inicialmente a risperidona (9 mg/24h) con retirada gradual posterior. Tras mejoría de la clínica productiva y remisión de los trastornos de conducta reactivos el paciente se traslada a UME para afianzar su mejoría clínica.

## Discusión

La clozapina está indicada en la esquizofrenia resistente y resulta el antipsicótico más efectivo en dicha indicación.<sup>(1)</sup>

La pericarditis es un efecto secundario de la clozapina poco frecuente que implica la retirada del fármaco. Una guía con revisión de casos de reintroducción de clozapina tras efectos adversos graves, ha concluido que esta puede considerarse en casos de neutropenia y síndrome neuroléptico maligno y evitarse en cardiopatías, aunque en toda la muestra revisada de 259 casos solo existía un caso de pericarditis.<sup>(4)</sup>

Algunos autores han informado sobre casos de pericarditis y/o derrame pericárdico asociado a clozapina, que se resuelve tras retirada del fármaco, <sup>(5,6,7,8)</sup> aunque con posibles complicaciones graves como el taponamiento cardíaco. <sup>(9)</sup>

Tras la retirada de la clozapina puede producirse un empeoramiento significativo de la enfermedad mental, en cuyo caso se ha planteado la reintroducción de clozapina, como un dilema clínico y ético. <sup>(10)</sup>

Varios autores que apoyan la reintroducción de clozapina tras pericarditis, en base a la buena evolución de sus casos clínicos, <sup>(11-14)</sup> pero Daly et al. han informado sobre poliserositis tras su reintroducción. <sup>(15)</sup> Si bien no existen guías específicas para esta reintroducción, hay datos que pueden orientar sobre el procedimiento. Por una parte, existe una guía para reintroducción de clozapina tras miocarditis según Shivajkumar y col. 2019. <sup>(3)</sup> Por otra parte, algunos autores han informado sobre las medidas tomadas para reintroducción de clozapina tras pericarditis como el registro de temperatura, tensión arterial, frecuencia cardíaca y monitorización de síntomas como tos, disnea y dolor torácico, así como realización de ECG y ecocardiograma previa reintroducción del fármaco y repetición ECG cada 7-14 días. <sup>(13,14)</sup> Se ha incluido analítica con CPK, troponina, pro-BNT, creatinina, electrolitos y niveles de clozapina. <sup>(14)</sup> Algunos autores ampliaron el control con ECG mensuales y ecocardiograma trimestrales. <sup>(13)</sup> En el caso analizado la única alteración analítica fue eosinofilia (una vez ya establecida la pericarditis), por lo que se empleó el ecocardiograma como prueba de control principal durante la reintroducción de clozapina.

## Conclusión

Se ha presentado un caso clínico de pericarditis y derrame pericárdico inducidos por clozapina. La retirada del fármaco fue seguida de su resolución, pero también de una nefasta evolución de la clínica psiquiátrica. Por ello se decidió su reintroducción bajo control específico, con buena evolución posterior. En base a los resultados clínicos favorables, se sugiere que sea tenida en consideración la reintroducción de clozapina (con la monitorización de las correspondientes variables) en casos clínicos de perfil similar. Se precisan guías consensuadas de reintroducción de clozapina tras efectos adversos graves cardiológicos.



## Bibliografía

1. Correll CU, Howes OD. Treatment-resistant schizophrenia: Definition, predictors, and therapy options. *J Clin Psychiatry*. 2021;7;82(5).
2. WHO – UMC World Health Organization - Uppsala Monitoring Center [Internet]. n.d. Uppsala Monitoring Center. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Available from: [https://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment\\_new-logo.pdf](https://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf) [Internet; accessed 5.10.2022]
3. Shivakumar G, Thomas N, Sollychin M, Takács A, Kolamunna S, Melgar P, et al. Protocol for clozapine rechallenge in a case of clozapine-induced myocarditis. *Can J Psychiatry*. 2020;65(7):448-53.
4. Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A, Nielsen J. Clozapine rechallenge after major adverse effects: clinical guidelines based on 259 cases. *Am J Ther*. 2018;25(2):218-23.
5. Branik E, Nitschke M. Pericarditis and polyserositis as a side effect of clozapine in an adolescent girl. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(2):311-4.
6. Rathore S, Masani ND, Callaghan PO. Clozapine-induced effuso-constrictive pericarditis. Case report and review of the literature. *Cardiology*. 2007;108(3):183-5.
7. Paul I, Basavaraju V, Narayanaswamy JC, Math SB. Clozapine-induced pericarditis: an overlooked adverse effect. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014;8(3):133-4.
8. Sahyouni C, Hefazi E. Clozapine induced pericarditis: A case report. *Psychiatry Res*. 2021;305:114250.
9. Markovic J, Momcilov T, Mitrovic D, Ivanovic S, Sekuli S, Stojisic A. Clozapine-induced pericarditis. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2011;14(3):236-8.
10. Johal HK, Barrera A. Clozapine-induced pericarditis: an ethical dilemma. *BMJ Case Rep*. 2019;20;12(6)
11. Malhotra S, Franco K, Tomford JW, Iqbal R. Polyserositis, acute withdrawal, and relapse after abrupt clozapine discontinuation. *Psychosomatics*. 2002;43(5):418-20.
12. Kay SE, Doery J, Sholl D. Clozapine associated pericarditis and elevated troponin I. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002;36(1):143-4.
13. Crews MP, Dhillon GS, MacCabe JH. Clozapine rechallenge following clozapine-induced pericarditis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(7):959-61.
14. Boscutti A, Cereda G, Lazzaretti M, Enrico P, Fiorentini A, Prunas C, et al. Successful clozapine rechallenge after myopericarditis: a case report. *Int Clin Psychopharmacol*. 2022;1;37(4):179-181.
15. Daly JM, Goldberg RJ, Braman SS. Polyserositis associated with clozapine treatment. *Am J Psychiatry*. 1992;149(9):1274-5.



**Consideraciones éticas:** El artículo presentado cumple con todas las declaraciones éticas para los tipos de estudios, ya sea en humanos o en animales según la Declaración de Helsinki.

**Conflicto de intereses:** todos los autores declaran la ausencia total de cualquier conflicto de intereses en relación con el artículo presentado.

**Contribución de autoría:**

- Dulcinea Vega: redactó y revisó todo el caso clínico.
- Francisco J. Acosta: redactó y revisó todo el caso clínico.
- Eliú Pérez-Nogales: redactó y revisó todo el caso clínico, principalmente en lo concerniente a su especialidad.
- Nora Yáñez-Goñi: redactó y revisó todo el caso clínico.
- Guillermo Pérez Mora: redactó y revisó todo el caso clínico.

