

tigación orientados a la atención primaria, con el código de expediente SLT006/17/00345.

Agradecimientos

Se han seguido los protocolos y procedimientos de los centros para asegurar la confidencialidad de los pacientes.

Bibliografía

- Kirkpatrick B, Miller B, García-Rizo C, Fernandez-Egea E. Schizophrenia: A systemic disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014;8:73–9, <http://dx.doi.org/10.3371/CSRP.KIMI.031513>.
- Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1080–92, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>.
- Mezquida G, Fernandez-Egea E, Treen D, Mane A, Berge D, Savulich G, et al. Obstetric phenotypes in the heterogeneity of schizophrenia. *J Nerv Ment*. 2018;206:882–6, <http://dx.doi.org/10.1097/NMD.0000000000000897>.
- Giannopoulou I, Pagida MA, Briana DD, Panayotacopoulou MT. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins. *Hormones*. 2018;17:25–32, <http://dx.doi.org/10.1007/s42000-018-0007-7>.
- García-Rizo C, Fernandez-Egea E, Bernardo M, Kirkpatrick B. The thrifty psychiatric phenotype. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131:18–20, <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12309>.
- Fond G, Bulzacka E, Boyer L, Llorca PM, Godin O, Brunel L, et al., FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) Group. Birth by cesarean section and schizophrenia: results from the multicenter FACE-SZ dataset. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;267:587–94, <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-016-0708-3>.
- Nicodemus KK, Marengo S, Batten AJ, Vakkalanka R, Egan MF, Straub RE, et al. Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. *Mol Psychiatry*. 2008;13:873–7, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4002153>.
- Anastario M, Salafia CM, Fitzmaurice G, Goldstein JM. Impact of fetal versus perinatal hypoxia on sex differences in childhood outcomes: Developmental timing matters. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47:455–64, <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-011-0353-0>.
- Rabany L, Weiser M, Levkovitz Y. Guilt and depression: Two different factors in individuals with negative symptoms of schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2013;28:327–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.02.008>.

Gisela Mezquida^{a,b,c,d,*}, Emilio Fernández-Egea^{b,e,f}, Devi Treen^g, Anna Mané^{b,h}, Daniel Bergé^{b,i}, George Savulich^e, Leticia García-Álvarez^b, María Paz García-Portilla^{b,j}, Julio Bobes^{b,j}, Miguel Bernardo^{a,b,c,d} y Clemente García-Rizo^{a,b,c,d}

^a Unidad de Esquizofrenia, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), España

^c Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^d Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^e Department of Psychiatry and Behavioural and Clinical Neuroscience Institute, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido

^f Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust, Cambridge, Reino Unido

^g Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, Hospital del Mar, Barcelona, España

^h Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM)-Universidad Autónoma de Barcelona, Neurociencias, Psiquiatría, Barcelona, España

ⁱ Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, Parc de Salut Mar, Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM), Barcelona, España

^j Departamento de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mezquida@clinic.cat (G. Mezquida).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.12.002>

1888-9891/ © 2020 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Shock cardiogénico y disfunción multiorgánica secundaria a clozapina



Cardiogenic shock and multiorgan dysfunction secondary to clozapine

La clozapina fue el primer fármaco antipsicótico en definirse como atípico por sus propiedades particulares y actualmente es conocido por su uso en psicosis refractaria. Produce mínimos efectos extrapiramidales pero sin embargo no está exento de efectos secundarios graves como agranulocitosis y miocarditis.

Presentamos el caso de una mujer de 62 años de edad, exfumadora, obesa y con antecedentes psiquiátricos de trastorno esquizoafectivo. Ingresa por descompensación

psicótica. Se inicia tratamiento de novo desde planta con clozapina alcanzando dosis de 900 mg/día a la tercera semana. Estando ingresada en planta se complica con una fractura tibioperonea derecha distal que se resuelve con cirugía.

Ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos por clínica de insuficiencia respiratoria hipoxémica y fiebre de 39 °C, sin respuesta a piperacilina-tazobactam y ciprofloxacino iniciado en planta. La radiografía de tórax muestra signos de insuficiencia cardiaca sin claro infiltrado neumónico. Se solicita ecocardiografía transtorácica (ETT), destacando como única patología disfunción biventricular.

A las 24 horas de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos presenta empeoramiento que obliga a la intubación endotraqueal y situación de shock cardiogénico. La ETT muestra deterioro progresivo de la fracción de eyección del

ventrículo izquierdo a un 10% junto con hipocinesia generalizada.

Se realiza despistaje de las diferentes etiologías que conllevan al desarrollo de shock cardiogénico incluyendo tromboembolismo pulmonar, cardiopatía isquémica, valvulopatías, depresión miocárdica asociada a la sepsis... todas fueron descartadas, centrándonos en la miocarditis como principal factor desencadenante.

La miocarditis es un proceso inflamatorio agudo cuya etiología está ligada a un proceso infeccioso (la causa vírica más frecuente) y/o una respuesta inmune (fármacos, tóxicos). La presentación clínica es muy variable, desde formas leves, incluso asintomáticas, hasta formas más graves que cursan con insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y muerte. El diagnóstico se basa en pruebas analíticas (CK, troponina) y de imagen (electrocardiograma, ETT), aunque ninguna específica. En los últimos años la resonancia magnética se ha convertido en una técnica no invasiva de elección (sensibilidad 84% y especificidad del 74%), aun así el «gold estandar» continúa siendo la biopsia cardíaca.

La paciente comenzó con clínica de shock cardiogénico a las 3 semanas de iniciar el tratamiento con clozapina, dado que se descartaron otras causas etiológicas tales como la vírica y tóxica, la impresión diagnóstica más plausible fue la farmacológica.

La miocarditis por clozapina fue descrita por Killian en 1999¹. Factores genéticos, ambientales y/o clínicos (tratamiento novo, rápida instauración de dosis completa de la medicación o uso concomitante con otros fármacos) pueden hacer que los niveles alcanzados en sangre sean diferentes. En aproximadamente el 80% de los casos la sintomatología aparece durante el primer mes de tratamiento². La sospecha y detección precoz es vital para un rápido manejo por la morbimortalidad asociada. Las características clínicas se inician entre la segunda y tercera semana de tratamiento y estas incluyen fiebre, disnea, eosinofilia, aumento de LDH, CPK y troponina junto a cambios inespecíficos en el ECG, ninguno de ellos patognomónico del cuadro.

A día de hoy son indudables los beneficios que puede tener el uso de clozapina en pacientes con esquizofrenia resistente, sin embargo, es preciso conocer sus efectos secundarios para optimizar su uso y hacerlo de una manera segura. La clozapina requiere de manera obligatoria controles hematológicos estandarizados para evitar la agranulocitosis, sin embargo, existen otros efectos secundarios como la miocarditis que podría tener también consecuencias fatales pero que a día de hoy no precisan ningún control especial.

La miocarditis no presenta una clínica patognomónica, siendo esta bastante inespecífica, el uso de biomarcadores y de ETT como screening es controvertido³⁻⁵. Ciertos autores coinciden en hacer control con ETT previamente al tratamiento en pacientes cardiopatas y con factores de riesgo como diabetes, fumador, edad avanzada...

A raíz de este caso clínico nos planteamos la necesidad de realizar ETT previo al inicio del tratamiento con clozapina

para un uso más seguro del fármaco. En Australia, dada la elevada incidencia registrada (1/100hab.)⁶, se realiza de rutina previo al inicio del fármaco y posteriormente a los 6 y 12 meses⁷. Otros autores^{5,8,9} concluyen que no hay recomendaciones específicas ni consenso a la hora de monitorizar miocarditis y cardiopatías.

Por tanto podemos concluir que el uso de la ETT es controvertido al desconocer la incidencia real de miocarditis en nuestra población, recomendando su uso cuando existe una sospecha clínica o analítica elevadas o en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o enfermedades cardíacas previas.

Bibliografía

1. Kilian J, Kerr K, Lawrence C, Celermajer D. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*. 1999;354:1841-5.
2. Merrill DB, Ahmari SE, Bradford JME, Lieberman JA. Myocarditis during clozapine treatment. *Am J Psychiat*. 2006.
3. Bellissima BL, Tingle MD, Cicović A, Alawami M, Kenedi C. A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *Int J Cardiol*. 2018;259:122-9.
4. Curto M, Girardi N, Lionetto L, Ciavarella GM, Ferracuti S, Baldessarini RJ. Systematic review of clozapine cardiotoxicity. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(7.).
5. Knoph KN, Morgan RJ, Palmer BA, Schak KM, Owen AC, Leloux MR, et al. Clozapine-induced cardiomyopathy and myocarditis monitoring: A systematic review. *Schizophr Res*. 2018;199:17-30.
6. Reinders J, Parsonage W, Lange D, Potter JM, Plevier S. Clozapine-related myocarditis and cardiomyopathy in an Australian metropolitan psychiatric service. *Aust N Z J Psych*. 2004.
7. Murch S, Tran N, Liew D, Petrakis M, Prior D, Castle D. Echocardiographic monitoring for clozapine cardiac toxicity: Lessons from real-world experience. *Australas Psychiatry*. 2013.
8. Ronaldson KJ. Cardiovascular disease in clozapine-treated patients: Evidence mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2017;31:777-95.
9. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Mcneil JJ. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132:231-40.

María del Carmen Espinosa González^{a,*} y Laura Nuevo Fernández^b

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR), Ciudad Real, España

^b Servicio de Psiquiatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR), Ciudad Real, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcespinosa13@gmail.com
(M.d.C. Espinosa González).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.07.002>

1888-9891/ © 2019 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.