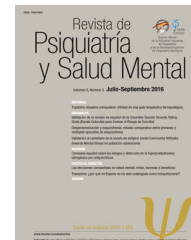




# Revista de Psiquiatría y Salud Mental

[www.elsevier.es/saludmental](http://www.elsevier.es/saludmental)



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Eosinofilia y serositis inducida por clozapina



#### Clozapine-induced eosinophilia and serositis

Clozapina es un fármaco antipsicótico atípico y de segunda generación, elegible para pacientes con: esquizofrenia resistente al tratamiento, riesgo de suicidio en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia, agresividad o violencia en pacientes psiquiátricos, comórbidos de abuso de sustancias, psicosis en la enfermedad de Parkinson y prevención y tratamiento de disquinesia tardía<sup>1,2</sup>. A pesar de su efectividad en estos contextos, los efectos secundarios asociados a clozapina suponen una gran preocupación durante el tratamiento: hasta el 76% de los pacientes experimentan un efecto secundario, con una tasa de abandono del tratamiento del 17%<sup>3</sup>. Por dicho motivo, se recomienda un control hematológico estricto<sup>4</sup>.

Reportamos el caso de una mujer de 46 años, con historial de fumadora, esquizofrenia paranoica y trastorno bipolar. Fue tratada con oxcarbazepina, quetiapina, aripiprazol y lorazepam. La paciente fue ingresada en la planta de psiquiatría con diagnóstico de descompensación psicótica.

Durante el ingreso hospitalario se mantuvo el tratamiento con oxcarbazepina, quetiapina y lorazepam. Además, se incorporaron al tratamiento venlafaxina y clorzepato dipotásico. Tras 4 semanas de ingreso, se inició tratamiento con clozapina oral, inicialmente a dosis de 50 mg/día, incrementando gradualmente la dosis hasta 200 mg/día.

El día 30.º desde el inicio del tratamiento con clozapina la paciente presentó heces blandas, sin sangre o moco, con ausencia de otros síntomas asociados. Durante la exploración física, la presión arterial fue de 105/74 mmHg, la frecuencia cardiaca de 62 lpm y la temperatura de 36,4 °C. El abdomen era blando y depresible. El análisis de sangre reflejó 23.600 leucocitos/microlitro (10.500 eosinófilos/microlitro), proteína C-reactiva 0,1 mg/dl y creatinina 0,63 mg/dl. El frotis de sangre periférica reveló eosinofilia a expensas de eosinófilos maduros y neutrófilos maduros con granulación tóxica. Los niveles de IgE eran de 10,3 KU/l (rango de referencia: 0-114). La placa de tórax reflejó derrame pleural bilateral leve. El examen de las heces para parásitos fecales resultó negativo. Se realizó ecocardiografía transtorácica, en la que no se observó derrame pericárdico. Se suspendió el tratamiento con clozapina.

La evolución posterior fue favorable, desapareciendo la diarrea en el plazo de 48 h tras la retirada de clozapina, y con retorno gradual a los niveles normales de eosinófilos. Una placa de tórax realizada 4 semanas más tarde reflejó

la resolución completa de la derrame pleural. La paciente recibió el alta a los 5 meses del ingreso.

Las reacciones adversas se producen más frecuentemente al inicio del tratamiento con clozapina, y durante las fases de tratamiento agudo y ajuste de la dosis. Entre los efectos secundarios más frecuentes de clozapina se encuentran: agranulocitosis, convulsiones, hipersalivación, ortostasis, taquicardia, estreñimiento y somnolencia<sup>2-5</sup>.

La serositis asociada a clozapina es una complicación grave e infrecuente del tratamiento con este fármaco. La literatura publicada sugiere que esta situación, en caso de desarrollarse, se presenta frecuentemente dentro de los 8-20 días posteriores al inicio de la administración de clozapina. Los informes de la literatura incluyen casos de pericarditis severa y taponamiento pericárdico<sup>5</sup>. De presentarse poliserositis, debe suspenderse de inmediato el tratamiento con clozapina<sup>6</sup>. En todos los casos reportados, los síntomas remitieron tras la retirada de clozapina<sup>6</sup>.

La eosinofilia inducida por clozapina, que se presenta en alrededor del 1% de los pacientes tratados con clozapina (hasta el 13% en algunas series), es un efecto secundario no dependiente de la dosis. Se produce principalmente en el periodo de tratamiento inicial de 4 semanas<sup>7</sup>. En muchos casos, la eosinofilia muestra curso transitorio y remisión espontánea; sin embargo, se ha reportado en algunos casos su asociación con colitis eosinofílica, miocarditis, pancreatitis y hepatitis tóxica<sup>8</sup>. Como en otras discrasias sanguíneas con clozapina, se han propuesto diversos mecanismos responsables de la eosinofilia asociada a clozapina, que se entiende que tiene 2 patrones diferentes: en primer lugar, eosinofilia benigna transitoria y, en segundo lugar, eosinofilia con daño del órgano afectado. Los mecanismos comúnmente propuestos incluyen reacción de hipersensibilidad de tipo I, que es respaldada por niveles evaluados de IgE en algunos informes, y estimulación de los linfocitos T<sup>9</sup>.

La combinación de derrame pleural inducida por clozapina y eosinofilia se ha descrito únicamente en escasos informes de casos<sup>10,11</sup>. Patel et al. encontraron eosinofilia tras el análisis del líquido pleural<sup>11</sup>, respaldando la idea de la eosinofilia como agente causativo del daño del órgano afectado.

En cuanto al manejo de la eosinofilia inducida por clozapina, la retirada del tratamiento debería reservarse a pacientes con daño del órgano afectado asociado a eosinofilia, puesto que la eosinofilia inducida por clozapina es normalmente benigna y transitoria. En pacientes con eosinofilia aislada, se recomienda la supervisión estrecha de los síntomas de daño del órgano afectado (incluyendo síntomas gastrointestinales, dolor de tórax y disnea), debiendo suspenderse el tratamiento con clozapina en caso de sospecharse o confirmarse el daño del órgano afectado.

De manera breve, presentamos el caso de una mujer joven que desarrolló derrame pleural e hipereosinofilia a las 4 semanas de iniciarse el tratamiento con clozapina, con síntomas gastrointestinales asociados. Los síntomas remitieron pronto, tras la suspensión del tratamiento con clozapina. Se piensa que el elevado número de eosinófilos en sangre periférica juega un papel en la patogenia de la poliserositis inducida por clozapina.

## Bibliografía

- Alvarez de Morales Gómez-Moreno E, Muquebil Ali Al Shaban Rodríguez OW, Fernández Fernández J, Fresno García C. Flexibilization in controlling the use of clozapine: A great opportunity. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2018;11:255–6.
- Iglesias García C, Iglesias Alonso A, Bobes J. Concentrations in plasma clozapine levels in schizophrenic and schizoaffective patients. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017;10:192–6.
- Mouaffak F, Gaillard R, Burgess E, Zaki H, Olie JP, Krebs MO. Clozapine-induced serositis: Review of its clinical features, pathophysiology and management strategies. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32:219–23.
- Pons A, Undurruga J, Batalla A, Bernardo M. Clozapine and agranulocytosis in Spain: Do we have a safer population? A 5-year hematologic follow-up. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2012;5:37–42.
- Bhatti MA, Zander J, Reeve E. Clozapine-induced pericarditis, pericardial tamponade, polyserositis, and rash. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1490–1.
- Branik E, Nitschke M. Pericarditis and polyserositis as a side effect of clozapine in an adolescent girl. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14:311–4.
- Chatterton R. Eosinophilia after commencement of clozapine treatment. *Aust N Z J Psychiatry.* 1997;31:874–6.
- Karmacharya R, Mino M, Pirl WF. Clozapine-induced eosinophilic colitis. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1386–7.
- Lucht MJ, Rietschel M. Clozapine-induced eosinophilia: Subsequent neutropenia and corresponding allergic mechanisms. *J Clin Psychiatry.* 1998;59:195–7.
- Thompson J, Chengappa KN, Good CB, Baker RW, Kiewe RP, Bezner J, et al. Hepatitis, hyperglycemia, pleural effusion, eosinophilia, hematuria and proteinuria occurring early in clozapine treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13:95–8.
- Patel JJ, Lisi PA, Lathara Z, Lipchik RJ. Clozapine-induced peripheral and pleural fluid eosinophilia. *Ann Pharmacother.* 2012;46:e4.

Pablo Demelo-Rodríguez\*, José María de Miguel-Yanes y Sandra Gómez-Vallejo

*Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España  
Unidad de Psiquiatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [pbdemelo@hotmail.com](mailto:pbdemelo@hotmail.com)  
(P. Demelo-Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.01.001>  
1888-9891/

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

## Psicosis como inicio de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica



### Psychosis as debut of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

Sr. Director:

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una patología neurodegenerativa perteneciente al grupo de las enfermedades priónicas o encefalopatías espongiiformes transmisibles. Está causada por el depósito en el sistema nervioso central de una isoforma patológica de la proteína priónica normal (PrP<sup>c</sup>) presente en todos los mamíferos. El mecanismo por el que se produce esta alteración conformacional se desconoce. El acúmulo de la proteína priónica patológica (PrP<sup>sc</sup>) da lugar a una degeneración neural que provoca un deterioro neurológico rápidamente progresivo de pronóstico fatal.

La ECJ se clasifica en las formas esporádica (ECJe), familiar y adquirida. La forma esporádica representa el 85% de los casos con una mayor incidencia en torno a los 60 años y el 90% de los pacientes fallecen en un año desde la instauración de los síntomas con una supervivencia media de 6 meses<sup>1</sup>.

Las manifestaciones clínicas clásicas de la ECJe son la demencia rápidamente progresiva, mioclonías, signos

piramidales, extrapiramidales y cerebelosos. Aunque con menor frecuencia, la enfermedad puede comenzar con clínica psiquiátrica inespecífica como cambios en la personalidad, alteración del comportamiento, ansiedad, depresión e incluso como un cuadro psicótico lo que puede dificultar el diagnóstico inicial<sup>2-11</sup>.

El diagnóstico se basa en la clínica y los hallazgos de la exploración neurológica junto a la presencia de alteraciones en las secuencias de difusión (DWI) o FLAIR en la RMN cerebral en el núcleo caudado y putamen o en al menos 2 regiones corticales<sup>12</sup>, un registro EEG que muestre complejos periódicos de ondas agudas sobre actividad de fondo lentificada<sup>13</sup>, y/o la positividad de la proteína 14-3-3 en LCR<sup>1</sup>. No obstante, estos hallazgos no son patognomónicos y su normalidad no descarta la enfermedad. El diagnóstico definitivo se establece mediante el análisis anatomopatológico que demuestre degeneración espongiiforme, pérdida neuronal y gliosis<sup>1</sup>. En la actualidad no existe una terapia curativa, siendo el tratamiento meramente sintomático.

Presentamos el caso de una mujer colombiana de 53 años divorciada con un hijo de 20 años. Sin otros familiares directos y muy reducida red social de apoyo. Sin antecedentes psiquiátricos personales ni familiares. Comenzó con ideación delirante de perjuicio que precisó ingreso involuntario en la Unidad de Agudos de Psiquiatría. Se realizó análisis sanguíneo, tóxicos en orina y TC craneal sin anomalías. Durante la hospitalización se instauró tratamiento con risperidona hasta 6 mg/día con buena respuesta. Se dio de alta con