

MIOCARDITIS POR CLOZAPINA:

A propósito de un caso

**REVISION DEL TEMA Y PROPUESTA DE UN
“PROTOCOLO DE MONITORIZACION DE LA
MIOCARDITIS”**

TERESA RUIZ DE TORO

HD DE SALUD MENTAL- PSIQUIATRIA DE INTERCONSULTA

INDICE

- ✘ INTRODUCCION
- ✘ CASO CLINICO
- ✘ REVISION DEL TEMA
 - CLOZAPINA
 - MIOCARDITIS
 - MIOCARDITIS POR CLOZAPINA
- ✘ CONCLUSIONES
- ✘ PROTOCOLO DE “MONITORIZACION DE LA MIOCARDITIS” EN PACIENTES TRATADOS CON CLOZAPINA

CASO CLINICO

Varón de 47 años, con Trastorno Esquizoafectivo de tipo depresivo resistente a tratamiento, sin antecedentes cardiacos previos, que desarrolló un cuadro compatible con miocarditis entre la 2^o y la 3^a semana después de iniciar tto con clozapina.

□AP: No RAM. Neumonía a los 11 años, Dislipemia. Hábito tabáquico (2 paquetes/d) IQ: vegetaciones y amígdalas palatinas

□AF: -Un primo hermano (rama paterna) Dx de E paranoide, lleva años acudiendo al CRIS de Villena

- Un hermano del padre en tto por T Psicótico

□Soltero, menor de 2 hnos, vive con los padres, de edad avanzada, Nivel de estudios COU, no ha completado estudios de empresariales. Nunca ha podido incorporarse al ámbito laboral.

□A. Psiquiátricos: Inicio de clínica psiquiátrica a los 19 años. Ha sido diagnosticado de esquizofrenia hebefrénica al inicio de la enfermedad y posteriormente de T. Esquizoafectivo.

CASO CLINICO

- ❑ 9 ingresos hospitalarios por descompensación psicótica y/o gestos autolítico (ingesta medicamentosa, intento de ahorcamiento, intento de defenestración):
 - 3 ingresos en Sta Faz, llevó tratamiento con TEC (12 sesiones)
 - 1 ingreso en Clínica López Ibor (Madrid), tras un periodo prolongado de clínica depresiva y psicótica (ideas dismorfofobicas e ideas delirantes de culpa) se realizó tto con fcos y estimulación magnética transcraneal
 - 5 ingresos en UHP de Htal de Elda:
 - 3 ingresos en 2011, con id autolítica persistente. En el 2º se administraron 7 sesiones de TEC+ 5 de TEC de mantenimiento
 - Un ingreso en 2013 (intento autolítico), 12 sesiones de TEC, que se suspende por clínica de hipomanía. Es dx de T ESQUIZOAFECTIVO
 - Un ingreso en 2014 por id autolítica.
- ❑ Seguimiento en USM de Elda, con escasa adherencia al tratamiento, presentando de forma crónica clínica negativa (apatía, desmotivación) y bajo animo con id autolítica recurrente.

CASO CLINICO

- ❑ Ingresa en Htal de Día de salud mental, consiguiéndose una adecuada adherencia al tto y mejoría de la funcionalidad.
- ❑ Presenta nueva recaída con clínica depresiva, ideación dismorfofóbica y de culpa, importante clínica ansiosa e id autolítica recurrente acompañada de desesperanza. Se niega a tto con TEC al que había respondido en otras ocasiones,
- ❑ Se decide iniciar tto con Clozapina: 25 mg/d (incrementos 25 mg /semanales)
 - A los 8 días se aprecia mejoría clínica con disminución de la id autolítica y de los síntomas psicóticos.
 - A los 19 días acude a URGENCIAS: Desde 2 días antes malestar gral, fiebre (39 ° C), escalofríos, cefalea, congestión nasal, tos escasa, expectoración herrumbrosa, dolor torácico de unos 10 sg de duración. No vómitos, diarrea ni dolor abdominal. 3 días antes había sufrido un síncope que se interpretó secundario a hipotensión ortostática. Llevaba tto con Clozapina 75 mg/d, Bupropion 150 mg/d, Depakine 1500 mg/d. El último ajuste del tto había sido 6 días antes (Leponex de 50 a 75 mg/d).

CASO CLINICO

- ❑ *Exploración física:* T^a 36,6; Fc de 100 lpm; TA 137/95. Regular estado gral, C y O globalmente sin signos de focalidad neurológica, auscultación cardiaca rítmica sin soplos ni ruidos añadidos, auscult pulmonar con murmullo vesicular normal, abdomen blando y depresible, no irritación peritoneal, no visceromegalias, no edemas ni signos de TVP en EEl.
- ❑ *Pruebas complementarias:*
 - ✓ Troponina I: 1,46 ng/ml
 - ✓ ECG sin dolor: supradesnivelación de 1 mm de V4-5 y en V2 y descenso del PR en I,II, aVF, V4-6.
 - ✓ Rx tórax: silueta cardiaca normal, atelectasia en base pulmonar dcha, sin poderse descartar condensación en dicho nivel
 - ✓ Ecocardiografía portátil: VI no dilatado con ligera hipertrofia y FE en el límite bajo de la normalidad, discreta hipocinesia laterobasal y septoposterior basal. Resto N.
- ❑ Se diagnostica de INFECCIÓN RESPIRATORIA (GRIPE A) Y SCA

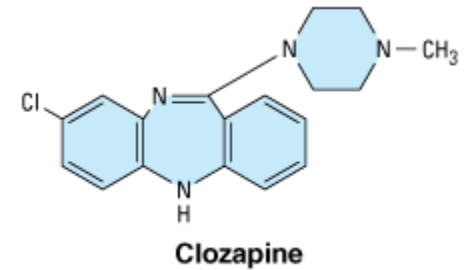
CASO CLINICO

- ❑ Ingresa en UCI: No dolor torácico ni disnea. Se suspende tratamiento psiquiátrico.
- ✓ TA 122/92, T^a 37,6, Fc 108 lpm y sat O₂ 95%.
- ✓ AC rítmico, taquicárdico, sin soplos ni roces,
- ✓ AP murmullo vesicular sin sibilancias
- ✓ BQ: CK 234 U/l, **troponina I 1,461 ng/ml** (llegó en días siguientes a 1,685), **PCR 129,4 mg/dl** (llegó a 164,6), procalcitonina 0,17 ng/mL,
- ✓ Hemograma: leucocitos 13400, 74% neutrófilos. Resto series hemáticas N.
- ✓ Coagulación N.
- ✓ GSA pH 7,46, PCO₂ 33 PO₂ 77, bicarbonato 23, láctico 12 mg/dl,
- ✓ ECG: Taquicardia sinusal a 93 lpm, supradesnivelacion ST de 1 mm de V2-5 cóncava, con descenso del PR
- ✓ Se descarta Gripe A. Hemocultivos negativos, urocultivo negativo, Ag Legionella y neumococo en orina negativos.
- ✓ Es diagnosticado de MIOCARDITIS VIRAL.

CASO CLINICO

- ❑ Tras estabilización ingresa en planta al 6º día. Se reintroduce Leponex 25 mg/d, y reaparece la fiebre y el malestar general.
- ✓ **ECOCARDIOGRAFIA:** VI no dilatado con ligera HVI concéntrica (SIV 13,5 mm) con FEVI conservada (57%). Discreta hipocinesia laterobasal y septo posterior basal, AI y RAo de tamaño normal, cavidades dchas no dilatadas con buena FS. Derrame pericárdico trivial en cara posterior (5 mm) sin significado hemodinámico, Fx diastólica normal.
- ✓ Al 9º día del ingreso, con el resto de parámetros normalizándose presentó **eosinofilia** , 8% de eosinófilos (que llegaron a 10,1).
- ✓ Se retira definitivamente Leponex, desaparece espontáneamente la fiebre, normalizándose rápidamente todos los parámetros alterados.
- ❑ Es Dx de **MIOPERICARDITIS PROBABLEMENTE 2º A CLOZAPINA.**
- ❑ A pesar de un aumento significativo de la troponina y de la inestabilidad hemodinámica que sufrió, el paciente tuvo una recuperación cardiaca completa. Fue dado de alta definitivamente al año del seguimiento en CCEE de Cardiología. (Ecocardio: VI no dilatado y sin HVI. Sin asinergias, buena FEVI. Déficit de relajación. VD no dilatado con menor contractilidad en zona medioapical y TAPSE de 16-17 mm. Aurículas y Rao no dilatadas, Válvulas normales sin alt funcionales. No derrame pericárdico).

CLOZAPINA (LEPONEX[®], NEMEA[®])



- ✘ ATP atípico. Débil actividad sobre receptores D₂ y alta afinidad por receptores D₁ y D₄; potente antagonismo serotoninérgico y noradrenérgico
- ✘ Único ATP que tiene establecida eficacia en pacientes dx de esquizofrenia resistente (efectivo en 30-60% casos refractarios a otros ATP)
- ✘ Reduce hasta 6 veces tasas de suicidios en esquizofrenia
- ✘ Menos efectos extrapiramidales (por baja afinidad a los D₂)

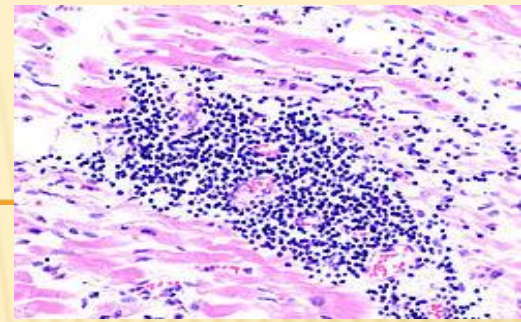
CLOZAPINA: EFECTOS 2º

- ✗ Hipotensión ortostática (9%), taquicardia (hasta en un 25%)
- ✗ sedación, hipersalivación, ganancia de peso, hiperglucemia
- ✗ crisis comiciales (5-10%; dosis-dependientes, rel con escalada rápida del fco)
- ✗ tromboembolismo pulmonar
- ✗ elevación de transaminasas (hasta en el 30-50%), fallo hepático (0,001%)
- ✗ Efectos potencialmente mortales:
 - AGRANULOCITOSIS (0.9-1% , 1er año de tto) -> monitorización hematológica **OBLIGATORIA** durante 18 semanas, posteriormente 1 vez/mes
 - CARDIOVASCULARES (jóvenes sin antecedentes): Miocarditis, pericarditis, miocardiopatía dilatada -> SIN protocolos de monitorización

CLOZAPINA: CONTRAINDICACIONES

- ✘ Hipersensibilidad previa a la clozapina.
- ✘ Historial de granulocitopenia/agranulocitosis inducida por fármacos
- ✘ Recuento leucocitario inferior a $3.500/\text{mm}^3$.
- ✘ Función alterada de la médula ósea.
- ✘ Psicosis alcohólicas, tóxicas y estados comatosos.
- ✘ Colapso respiratorio y/o depresión del sistema nervioso central de cualquier etiología.
- ✘ Enfermedad hepática, renal o cardíaca grave.

MIOCARDITIS



- ✘ Enfermedad inflamatoria del corazón producida por un proceso infeccioso y/o una respuesta inmune.
- ✘ Causa importante de muerte súbita inexplicada en personas jóvenes (hasta el 42% de MS)
- ✘ Generalmente infra diagnosticada (paciente puede estar asintomático o debutar con MS), suele evolucionar a miocardiopatía dilatada (21%), uno de los motivos más habituales de trasplante cardíaco

MIOCARDITIS: ETIOLOGÍA

1- VIRAL (la mas frec); Enterov, Adenov; Parvov B19, Herpes v humano 6; influenza, hepatitis C, Rubeola, varicela, CMV, VIH, herpes

2- OTROS AGENTES INFECCIOSOS:

- BACTERIAS: Chamydias, Haemophilus influenza, Legionella, mycobacterium, neisseria meningitis, salmonella
- HONGOS: Aspergillus, Blastomyces, Cándida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma,
- PROTOZOOS: Entamoeba Histolytica, leishmanias, Trypamosoma cruzi, Toxoplasma gondii

3- ENFERMEDADES AUTOINMUNES: Dermatomiosistis, enf. Inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, LES, S. Sjögren, granulomatosis de Wegener,

4- FÁRMACOS Y OTROS TÓXICOS: aminofilinas, anfetaminas, antraciclina, catecolaminas cloranfenicol, cocaína, etanol, ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluoruracilo, mesilato, zidobudina..

6- REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD (a Fcos): , AINEs, Azitromicina, aminofilina, amitriptilina, benzodiazepinas, clozapina, dapsonas, dobutamina, estreptomina, litio, hidroclorotiacidas, fenitoína, furosemida, metildopa, penicilina, sulfonamidas, toxina tetánica, tetraciclina, antidepresivos tricíclicos.

7. ENFERMEDADES SISTEMICAS: S. de Churg-Strauss, collagenopatías, sarcoidosis, enf de Kawasaki

MIOCARDITIS: CUADRO CLINICO

- ✘ Lo mas frec síntomas inespecíficos: MANIFESTACIONES SISTÉMICAS (fiebre, taquicardia, disnea, dolor torácico, mialgias, nauseas ..) y cambios EGG o Ecocardiograficos sugestivos de miopericarditis, con función ventricular normal -> Estos pacientes se curan en general *sin lesión residual*.
- ✘ DISFUNCIÓN VENTRICULAR -> se curan *con secuelas* (disfunción, dilatación). Pueden permanecer estables durante años o su curso ser progresivo hacia una dilatación y disfunción ventricular graves que condicionan un fallo cardíaco.
- ✘ Curso clínico FULMINANTE y fallecen a las pocas horas de las primeras manifestaciones clínicas.

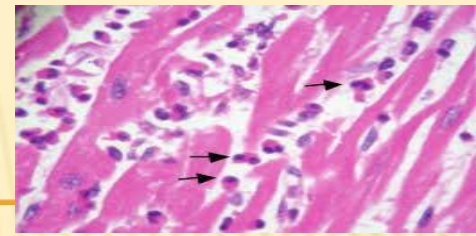
MIOCARDITIS: DIAGNOSTICO CLINICO

- ✘ ¿Cuándo pensar en miocarditis?
 - Miocardiopatía rápidamente progresiva
 - Arritmias ventriculares idiopáticas
 - Shock cardiogénico no explicado
 - SCA con arterias coronarias normales

MIOCARDITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

- ✘ CLINICA: Presencia de un rash cutáneo agudo, fiebre, eosinofilia periférica, elevación de enzimas hepáticas, y alteraciones en el ECG (cambios inespecíficos del segmento ST o patrones similares a los observados en el IAM)
- ✘ HISTOLOGÍA: Presencia de infiltrado inflamatorio intersticial de predominio **eosinofílico** con focos de necrosis o degeneración microcítica no asociada a isquemia coronaria.

MIOCARDITIS POR CLOZAPINA



- ✘ Secuela rara pero potencialmente mortal del uso de clozapina.
- ✘ Tasas de incidencia: entre 0,7-1,2% de los usuarios de clozapina en Australia, en contraposición a 0,15 a 0,6 ‰ en otros países.
- ✘ Riesgo de efectos adversos con resultado fatal es muy bajo, entre 0,015% y 0,188% (Merrill et al., 2005), según la literatura revisada.
- ✘ Hasta un 80% casos de MC ocurren durante las 4 primeras semanas de tto, y hasta un 90% dentro de las primeras 8 semanas. El riesgo de producción parece mantenerse durante el primer año de tto.
- ✘ Se ha descrito la presencia de miocardiopatía crónica entre el segundo mes y los 3 años tras el inicio del tto, siendo posible que un cuadro de miocarditis no fulminante o incluso subclínica progrese, con el uso mantenido del fco, hasta una miocardiopatía dilatada a lo largo de los años.
- ✘ En la mayoría de casos, el paciente estaba tomando dosis estándar de la clozapina (efecto no dependiente de la dosis)

MC POR CLOZAPINA: ETIOPATOGENIA

- ✘ Mecanismo exacto de producción **desconocido**
- ✘ Hipótesis más aceptada: reacción hipersensibilidad **tipo I** mediada por Ig E
- ✘ En MC que aparece durante tto de mantenimiento, patogenia más confusa: mecanismo alérgico tipo III o efecto tóxico directo del fco sobre el miocardio.
- ✘ Otros mecanismos que se han sugerido:
 - niveles elevados de catecolaminas que provocarían disfunción del VI y cardiomiopatía
 - deficiencias en el citocromo P450 1A2/1A3, producirían aumento de las concentraciones del fco
 - bloqueo de los canales iónicos dependientes del calcio
 - aumento en la producción y liberación de citoquinas pro inflamatorias
 - niveles bajos de selenio en el suero.

MC POR CLOZAPINA: CLINICA

- ✘ Síntomas muy inespecíficos, al menos en fases iniciales: fiebre (20%) o taquicardia (46%).
- ✘ Presentación clínica: varía desde casos asintomáticos hasta los más graves que incluyen arritmias, taponamiento cardiaco, IC congestiva fulminante o MS.
- ✘ Forma no fulminante: puede presentarse con clínica leve y autolimitada, y los síntomas observados pueden ser relacionados con los efectos de titulación del medicamento.

MC POR CLOZAPINA

Síntomas más comúnmente relacionados con la MC por clozapina

- ❑ **Síntomas gripales:** Fiebre, mialgias, artralgias, congestión nasal, sensación de mareo, molestias de garganta
- ❑ **Fatiga** o disminución de la tolerancia al ejercicio
- ❑ **Síntomas respiratorios:** tos, disnea, molestias torácicas
- ❑ **Síntomas cardiovasculares:** hipotensión, taquicardia, palpitaciones, arritmias, dolor torácico, síncope
- ❑ **Síntomas gastrointestinales:** náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal
- ❑ **Molestias urinarias,** aumento de la frecuencia de la micción
- ❑ **Confusión mental**
- ❑ **Síntomas menos frecuentes:** rash cutáneo, cianosis, convulsiones, disartria, edema periférico

MC POR CLOZAPINA: DIAGNOSTICO

- ✘ Biomarcadores de lesión cardiaca: La elevación de **PCR** es uno de los primeros signos de MC; aparece unos 5 días antes que la elevación de la **troponina**.
- ✘ La eosinofilia no sería de ayuda en el diagnóstico precoz de miocarditis, debido a su retraso en la aparición.
- ✘ ECG: taquicardia sinusal con cambios inespecíficos del segmento ST y anomalías de la onda T. En ocasiones, cambios sugerentes de IM agudo o pericarditis, con elevación del segmento ST u ondas Q patológicas.
- ✘ Ecocardiografía, fácil de realizar, recomendada ante sospecha clínica de MC. Útil principalmente para descartar otras causas de insuficiencia cardíaca. Hallazgos más frecuentes: hipoquinesia ventricular izquierda y/o disminución de fracción de eyección
- ✘ Dx de certeza: BEM (elevado riesgo de complicaciones graves)

MC POR CLOZAPINA: TRATAMIENTO

- ✘ **SUSPENSIÓN** inmediata del fco + **tto de soporte** (soporte inotrópico y monitorización en UCI, IECA_s, diuréticos, B-Bloqueantes, antagonistas de la aldosterona).
- ✘ Corticosteroides, uso controvertido.
- ✘ Reexposición al fco: contraindicada -> la mayoría de pacientes presentan recurrencia de MC al reiniciar el fármaco (estudios que demuestran, entre 1972 y 2011, que la reexposición después de la MC fue un éxito en 3 de cada 4 casos).

MC POR CLOZAPINA: PRONÓSTICO

- ✘ Pronostico grave
- ✘ Evidencia de casos en los que el paciente se encuentra asintomático o que debutan con muerte súbita.
- ✘ Elevada mortalidad estimada, cercana al 40% (retrasos dx por clínica insidiosa).
- ✘ Instauración del tto de forma paulatina (incrementos de 25 mg cada 4-5 días): medida eficaz para evitar la aparición de la miocarditis.

CONCLUSIONES- I

- 1) En pacientes en tto con CLZ considerar siempre los posibles efectos 2° cardiacos, sobre todo en presencia de disnea u otros síntomas de origen cardiaco.
- 1) La MC por CLZ debe ser sospechada tanto por los psiquiatras como otros especialistas cuando aparezca de repente disfunción cardiaca en pacientes que utilizan este fco.
- 1) La MC por CLZ, debe ser buscada de forma activa en las primeras sem del tto (buscar eosinofilia en los hemogramas semanales que se realizan al inicio del tto). Ante su sospecha el paciente debería ser derivado a un centro hospitalario para su dx y tto óptimos.

CONCLUSIONES -II

- 1) Ante la presencia de taquicardia, fiebre o astenia en un paciente que recibe CLZ no pensar que estos síntomas corresponden a efectos de su utilización, debemos sospechar que pueda tratarse de una MC.
- 1) Ante la sospecha del cuadro, debe ser urgente una cuidadosa monitorización de la función cardíaca, además de la INMEDIATA DISCONTINUACIÓN de la CLZ y el correspondiente tto cardiológico
- 1) Las estrategias diagnósticas y terapéuticas deben realizarse con prontitud para evitar consecuencias fatales.

MONITORIZACION DEL RIESGO DE MC EN PACIENTES TRATADOS CON CLOZAPINA

- ✘ Debido a que la miocarditis tiene una alta tasa de mortalidad, los médicos debe estar en alerta cuando los pacientes presenten algún síntoma de miocarditis por clozapina
- ✘ No hay directrices internacionales para la supervisión de este evento adverso, aunque algunas instituciones han puesto en marcha su propio protocolo y, hasta la fecha, el protocolo de vigilancia propuesto por Ronaldson et al puede ser clínicamente útil.
- ✘ Este protocolo basado en la evidencia (nivel de evidencia 2, con un grado de recomendación B) implica una vigilancia activa durante cuatro semanas e incorpora la PCR junto con troponina, signos vitales y los síntomas de la enfermedad.

MONITORIZACION DE MC (I)

1. ANTES DE INICIAR EL TTO:

- Exploración física completa, incluyendo toma de constantes, ECG basal, recuento de glóbulos blancos, troponinas y PCR.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o hallazgos anormales en el examen cardíaco (como una prolongación del intervalo QT): deben ser remitidos al cardiólogo. La clozapina solo se iniciará si no hay cardiopatía grave y los beneficios superan los riesgos
- La taquicardia persistente, particularmente en los dos primeros meses debe propiciar la observación de otros indicadores de miocarditis o miocardiopatía (incluso con ecocardiografía)
- Si se sospecha una miocarditis o miocardiopatía, se suspenderá la clozapina y se procederá a una evaluación urgente del paciente por el cardiólogo.
- Suspensión permanente cuando se observa una miocarditis o miocardiopatía inducidas por clozapina.

MONITORIZACION DE MC (II)

2. PRIMER MES:

- Semanalmente: TA y Fc (preferiblemente cada 2 días)
- Semanalmente preguntar al paciente o a su familia si ha presentado fiebre, tos, dolor en el pecho, dificultad respiratoria, fatiga, diarrea, náuseas o vómitos, dolor de garganta, mialgias, cefalea, molestias al orinar o aumento de la frecuencia de la micción.
- Si aparece Fc >120 lpm o la Fc se incrementa en >30 lpm: mantener la Clozapina pero aumentando la monitorización.
- **DIAS 7,14, 21, 28: - TROPONINA I**
 - PCR
- Se aconseja CESE de la Clozapina, y consultar con un cardiólogo, si:
 - la troponina es más del doble del límite superior de la normalidad o
 - la Proteína C reactiva es >100 mg/L

(La combinación de estos dos parámetros tiene una sensibilidad estimada para miocarditis sintomática inducida por clozapina del 100%. La sensibilidad para la enfermedad asintomática es desconocida).

MONITORIZACION DE MC (III)

3. A LOS SEIS MESES:

- ECG

4. A MÁS LARGO PLAZO:

- Evaluar al paciente al menos 4 veces/año para síntomas/signos de insuficiencia cardiaca.

- ECG ANUAL

- Si aparece algún síntoma nuevo compatible con IC/cardiomiopatía, debe investigarse más.



¡MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA ATENCION!