



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría,
Psicología y Salud Mental

FIEBRE, DIARREA Y EOSINOFILIA INDUCIDA POR CLOZAPINA: RETO DIAGNÓSTICO DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

CLOZAPINE-INDUCED FEVER, DIARRHEA AND EOSINOPHILIA: DIAGNOSTIC CHALLENGE DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Juana Muñoz Novillo. Diana Crespo Amaro. Pablo Vázquez Hernández. Elena Laullón López. Gala Velázquez Basterra. Carmen Gómez Eguilaz

jmnovillo@riojasalud.es

Clozapina Eosinofilia Fiebre

Clozapine Eosinophilia Fever

RESUMEN

El tratamiento con clozapina se asocia a una serie de efectos secundarios, fundamentalmente hematológicos, que requieren un control cuidadoso de los mismos. El más preocupante es la aparición de neutropenia y agranulocitosis pero no hay que olvidar la ocurrencia de eosinofilia que puede llevar a la suspensión temporal o definitiva del tratamiento. Se presenta el caso de un paciente de 19 años con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide que desarrolla poco después del inicio del tratamiento un cuadro de malestar general, fiebre y diarrea durante un ingreso hospitalario al inicio de la pandemia por COVID-19. Dada la situación epidemiológica del momento cargada de incertidumbre sobre el COVID-19 y el retraso en la aparición de la eosinofilia este caso planteó un reto en el diagnóstico y manejo del paciente.

INTRODUCCIÓN

Durante el tratamiento con clozapina, se han notificado casos de diarrea y colitis como efectos adversos raros, aunque esta asociación puede no ser reconocida fácilmente. Por otro lado es bien conocida la posibilidad de ocurrencia de discrasias sanguíneas, fundamentalmente agranulocitosis(1). Pero no debemos olvidar que se pueden producir otras alteraciones hematológicas, entre ellas la eosinofilia. El estudio más grande con 2404 pacientes en Italia encontró la incidencia del 2,2%, según criterios de más de 0,4 x

PIEBRE, DIARREA Y EOSINOFILIA INDUCIDA POR CLOZAPINA: RETO DIAGNÓSTICO DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

10⁹/L(2). Se han descrito también casos asociados de pancreatitis(3), hepatitis (4), colitis (5) (6) (7), nefritis (8) y miocarditis (9).

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 19 años con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide. Consume cannabis desde los 14 años. Inicia la clínica a los 16 años presentando alucinaciones auditivas verbales, ideación delirante de temática místico-religiosa junto con comportamientos extraños y desorganización de hábitos y horarios coincidiendo con un periodo activo en el consumo de tóxicos. Este episodio motiva su primer ingreso hospitalario relacionándose la clínica con el consumo de cannabis. Posteriormente ingresa en un centro terapéutico para deshabitación. La clínica delirante y las alucinaciones auditivas se mantienen a pesar de la abstinencia de tóxicos aunque con menor intensidad e impronta comportamental. Nuevo ingreso a los 18 años, en el que se realiza el diagnóstico del Esquizofrenia Paranoide, con derivación al alta a Hospital de día con mejoría parcial de la sintomatología. En los siguientes meses nueva recaída que requiere de nuevo ingreso hospitalario. Los ingresos son prolongados con un tiempo de estabilidad recortado entre ellos independientemente del consumo de tóxicos. Se han ensayado distintos fármacos con combinaciones entre ellos incluyendo fármacos inyectables de liberación prolongada (Paliperidona oral, palmitato de paliperidona, levomepromazina, aripiprazol, zuclopentixol, olanzapina) con mal control de la sintomatología con ingresos cada vez más frecuentes y prolongados. En el último ingreso, de junio a noviembre de 2020; se decide iniciar tratamiento con clozapina.

Durante el ingreso inicia un cuadro de malestar general, fiebre y diarrea, 8 días tras el inicio de clozapina (dosis de 125 mg). Presencia de marcadores de inflamación aguda en los estudios analíticos solicitados y normalidad en pruebas de imagen y electrocardiograma. Inicialmente por la situación epidemiológica del momento la primera sospecha diagnóstica fue infección por SARS COV 2 poniendo en marcha las medidas de aislamiento recomendadas. Se realizaron PCR para SARS COV2 de forma seriada con resultado negativo y se completó el estudio con otras posibles causas de diarrea y fiebre (Tabla 1). El cuadro mejora espontáneamente, persistiendo malestar general y una leve sensación nauseosa, tras 8-9 días con tratamiento con antitérmicos y medidas generales como dieta y sueroterapia. Se completa aislamiento preventivo de 10 días. Se realizan controles analíticos semanales de hemograma (Tabla 2) objetivándose eosinofilia, 3,1 x 1.000/ μ L, en el control del día 21 del tratamiento con dosis de 125 mg de clozapina al día.

FIEBRE, DIARREA Y EOSINOFILIA INDUCIDA POR CLOZAPINA: RETO DIAGNÓSTICO DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

Se suspende el tratamiento y se confirma en otra determinación analítica realizándose examen microscópico de la muestra. En ese momento se realiza estudio de eosinofilia incluyendo determinación de IgE y estudio de parásitos (Tabla 1) sin encontrar alteraciones. En los controles analíticos se observa disminución progresiva de la cifra de eosinófilos hasta su normalización. Se atribuye la eosinofilia y el cuadro de malestar general y diarrea al tratamiento con clozapina planteando entonces otras alternativas farmacológicas.

Ante la falta de respuesta a los fármacos se introduce de nuevo clozapina a dosis de 25 mg aumentando la cifra de eosinófilos por lo que se suspende de forma definitiva. El paciente se encuentra en la actualidad de nuevo hospitalizado.

Tabla 1

MICROBIOLOGÍA	MUESTRA	RESULTADO
Antígeno Adenovirus	Heces	Negativo
Antígeno GDH Clostridium difficile	Heces	Negativo
Antígeno Norovirus	Heces	Negativo
Antígeno Rotavirus	Heces	Negativo
ADN de toxina A/B Clostridium difficile	Heces	No se ha detectado
ADN de Campylobacter spp.	Heces	No se ha detectado
ADN de Salmonella spp.	Heces	No se ha detectado
ADN de Vibrio spp.	Heces	No se ha detectado
ADN de Yersinia enterocolitica	Heces	No se ha detectado
ADN de E. coli enteroinvasivo / Shigella spp.	Heces	No se ha detectado
ADN de Aeromonas spp.	Heces	No se ha detectado
Virus SARS-CoV2 Ig Totales	Sangre	Negativo
HBsAg	Sangre	Negativo
Anti Hbc	Sangre	Negativo
VHC IgG	Sangre	Negativo

FIEBRE, DIARREA Y EOSINOFILIA INDUCIDA POR CLOZAPINA: RETO DIAGNÓSTICO DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

Epstein-Barr VCA IgG	Sangre	POSITIVO
Epstein-Barr VCA IgM	Sangre	Negativo
Citomegalovirus IgG	Sangre	Negativo
Citomegalovirus IgM	Sangre	Negativo
Herpes Simple 1/2 IgG	Sangre	POSITIVO
Herpes Simple 1/2 IgM	Sangre	Negativo
Parvovirus B19 IgG	Sangre	POSITIVO
Parvovirus B19 IgM	Sangre	Negativo
Mycoplasma pneumoniae IgG	Sangre	POSITIVO
Mycoplasma pneumoniae IgM	Sangre	Negativo
Coxiela burnetti IgG	Sangre	Negativo
Coxiela burnetti IgM	Sangre	Negativo
Chlamydomphila pneumoniae IgG	Sangre	POSITIVO
Chlamydomphila pneumoniae IgM	Sangre	Negativo
Parásitos	Heces	Negativo
ADN de Blastocystis hominis	Heces	No se ha detectado
ADN de Cryptosporidium spp.	Heces	No se ha detectado
ADN de Cyclospora cayetanensis	Heces	No se ha detectado
ADN de Dientamoeba fragilis	Heces	No se ha detectado
ADN de Entamoeba histolytica	Heces	No se ha detectado
ADN de Giardia intestinalis	Heces	No se ha detectado
ADN de Ancylostoma spp.	Heces	No se ha detectado
ADN de Ascaris spp.	Heces	No se ha detectado
ADN de Enterobius vermicularis	Heces	No se ha detectado
ADN de Hymenolepis spp.	Heces	No se ha detectado
ADN de Necator americanus	Heces	No se ha detectado

FIEBRE, DIARREA Y EOSINOFILIA INDUCIDA POR CLOZAPINA: RETO DIAGNÓSTICO DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

ADN de Strongyloides spp.	Heces	No se ha detectado
ADN de Taenia spp.	Heces	No se ha detectado
ADN de Trichuris trichiura	Heces	No se ha detectado
Fasciona hepatica IgG	Sangre	Negativo
Leishmania spp. IgG	Sangre	Negativo
Strongyloides stercoralis IgG	Sangre	Negativo
Trichinella spp. IgG	Sangre	Negativo

Tabla 2

DÍA 7 CLOZAPINA		
Eosinófilos	4,6%	0,7 x 1.000/ μ L
Neutrófilos	85,7%	12,4 x 1.000/ μ L
Linfocitos	6,1%	0,9 x 1.000/ μ L
DÍA 10 CLOZAPINA		
Eosinófilos	4,8%	0,4 x 1.000/ μ L
Neutrófilos	71,8%	6,0 x 1.000/ μ L
Linfocitos	15,3%	1,3 x 1.000/ μ L
DÍA 14 CLOZAPINA		
Eosinófilos	10,5%	1,5 x 1.000/ μ L
Neutrófilos	68,9%	9,8 x 1.000/ μ L
Linfocitos	15,6%	2,2 x 1.000/ μ L
DÍA 21 CLOZAPINA (SUSPENSIÓN)		
Eosinófilos	25,4%	3,1 x 1.000/ μ L
Neutrófilos	49,3%	6,0 x 1.000/ μ L
Linfocitos	18,5%	2,1 x 1.000/ μ L

FIEBRE, DIARREA Y EOSINOFILIA INDUCIDA POR CLOZAPINA: RETO DIAGNÓSTICO DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

DÍA 22 CLOZAPINA (SUSPENDIDA)		
Eosinófilos	33,3%	4,0 x 1.000/ μ L
Neutrófilos	36,3%	4,4 x 1.000/ μ L
Linfocitos	22,9%	2,8 x 1.000/ μ L

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La diarrea es un efecto adverso raro del tratamiento con clozapina, el mecanismo patológico es aún desconocido. Los primeros artículos relacionados se publicaron en la década de 1990. Harvey et al documentaron 3 casos de diarrea severa durante el tratamiento con clozapina y especularon que los cambios coincidentes en el recuento sanguíneo podrían ser un factor relacionado (10) .

Es ampliamente conocido que el tratamiento con clozapina se asocia con múltiples efectos adversos hematológicos, siendo la agranulocitosis la más grave y popular, pero también se han notificado casos de eosinofilia, incidencia del 2,2% en el estudio con mayor número de pacientes (2). Suele ser un efecto adverso benigno y transitorio que no suele requerir la interrupción del tratamiento, aunque se recomienda cuando la cifra de eosinófilos supera los $3 \times 10^9/L$. Se puede reiniciar ante una eosinofilia asintomática cuando la cifra de eosinófilos baja de los $3 \times 10^9/L$. Algunos expertos sugieren que las posibles consecuencias de la interrupción de clozapina pueden superar el riesgo de mantener el tratamiento (11) (12) (13). Se desconoce el mecanismo detallado de la eosinofilia inducida por clozapina, pero se ha planteado la hipótesis de que es una reacción de hipersensibilidad alérgica a la clozapina (13). Se han notificado casos clínicos de eosinofilia inducida por clozapina asociada con daño de órganos diana como derrames pleurales, neumonía eosinofílica, pancreatitis, pericarditis, hepatitis, y colitis.

En este caso la situación epidemiológica fue un factor de confusión el proceso clínico. La sospecha clínica principal fue la infección por SARS COV2, al tratarse de un cuadro clínico compatible y al presentar la eosinofilia de forma diferida. Este caso pone de manifiesto la necesidad de conocer y permanecer alerta a los efectos adversos de la medicación aunque estos sean infrecuentes.

FIEBRE, DIARREA Y EOSINOFILIA INDUCIDA POR CLOZAPINA: RETO DIAGNÓSTICO DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

BIBLIOGRAFÍA

1. Rask SM, Luoto KE, Solismaa A, Jokinen E, Jussila A, Kampman O. Clozapine-Related Diarrhea and Colitis: Report of 4 Cases. *J Clin Psychopharmacol*. junio de 2020;40(3):293-6.
2. Lambertenghi Deliliers G. Blood dyscrasias in clozapine-treated patients in Italy. *Haematologica*. marzo de 2000;85(3):233-7.
3. Garlipp P, Rosenthal O, Haltenhof H, Machleidt W. The development of a clinical syndrome of asymptomatic pancreatitis and eosinophilia after treatment with clozapine in schizophrenia: implications for clinical care, recognition and management. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. diciembre de 2002;16(4):399-400.
4. Kang SH, Lee J-I. Eosinophilia, pleural effusion, hepatitis, and jaundice occurring early in clozapine treatment. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol*. agosto de 2013;11(2):103-5.
5. Linsley KR, Williams O. Clozapine-associated colitis: case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol*. agosto de 2012;32(4):564-6.
6. Friedberg JW, Frankenburg FR, Burk J, Johnson W. Clozapine-caused eosinophilic colitis. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. junio de 1995;7(2):97-8.
7. Karmacharya R, Mino M, Pirl WF. Clozapine-induced eosinophilic colitis. *Am J Psychiatry*. julio de 2005;162(7):1386-7.
8. Elias T, Bannister K, Clarkson A, Faull D, Faull R. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *The Lancet*. 2 de octubre de 1999;354(9185):1180-1.
9. Beyond White Blood Cell Monitoring: Screening in the Initial Phase of Clozapine Therapy | Psychiatrist.com [Internet]. [citado 9 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/psychotic-disorders/beyond-white-blood-cell-monitoring-screening-initial/>
10. Harvey RJ, Bullock T, Montgomery SA. Diarrhoea during treatment with clozapine: association with lymphocyte count. *BMJ*. 3 de octubre de 1992;305(6857):810.
11. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry*. junio de 2013;74(6):603-13; quiz 613.

FIEBRE, DIARREA Y EOSINOFILIA INDUCIDA POR CLOZAPINA: RETO DIAGNÓSTICO DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

12. Roberts CE, Mortenson LY, Merrill DB, Rafizadeh N, Smith TE, Lieberman JA. Successful rechallenge with clozapine after eosinophilia. *Am J Psychiatry*. noviembre de 2011;168(11):1147-51.
13. Ho Y-C, Lin H-L. Continuation with clozapine after eosinophilia: a case report. *Ann Gen Psychiatry*. 2017;16:46.