

# Posible colitis isquémica asociada a clozapina

## *Possible ischaemic colitis associated with clozapine*

*Sr. Director:*

La clozapina es el único fármaco indicado para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento<sup>1</sup>. Es un fármaco que a pesar de su alto índice terapéutico, tiene limitado su uso debido al riesgo de alteraciones hematológicas. También se conocen otros efectos secundarios como sedación, hipersalivación, aumento de peso, estreñimiento, convulsiones y miocarditis. Hasta un 17% de los pacientes abandonan el tratamiento con clozapina por los efectos adversos<sup>2</sup>. Los efectos anti-serotoninérgicos y anticolinérgicos de la clozapina, pueden producir alteraciones a nivel gastrointestinal, el estreñimiento es el efecto adverso más común, apareciendo entre un 14-60% de los pacientes tratados con clozapina; otros efectos gastrointestinales que son menos conocidos como disfagia, íleo paralítico, obstrucción intestinal y colitis isquémica pueden llegar a ser potencialmente graves<sup>3,4</sup>.

Existen diferentes tipos de colitis (infecciosa, ulcerativa, microscópica, isquémica) siendo la presencia de necrosis en el examen histológico, el procedimiento diagnóstico de elección. La colitis isquémica es una inflamación del colon de inicio relativamente súbito y surge cuando el colon se ve transitoriamente privado del flujo vascular. Los síntomas incluyen dolor abdominal, rectorragia, vómitos, diarrea sanguinolenta y fiebre.

Describimos un caso de colitis isquémica posiblemente asociado a clozapina.

## Descripción del caso

Paciente varón de raza blanca, de 47 años, sin antecedentes digestivos con diagnóstico de esquizofrenia paranoide y fracaso previo de varios tratamientos antipsicóticos. Diagnosticado de esquizofrenia a los 19 años y tratado en los últimos 10 años con clozapina asociado a risperidona. Siendo dicha combinación clínicamente efectiva en este caso en particular, ya que se trata de un paciente especialmente refractario de larga evolución, que mantiene clínica positiva en forma de delirios autorreferenciales de perjuicios latentes. Con el tiempo también predomina un cuadro de clínica negativa en forma de empobrecimiento cognitivo; destaca por tener episodios de heteroagresividad relativamente frecuentes e intentos autolíticos menos frecuentes. Tras presentar un cuadro de rectorragia, vómitos, fiebre y varias deposiciones diarreicas sin restos patológicos, ingresa en urgencias. Como tratamiento habitual toma biperideno (4 mg/día), clozapina (600 mg/día), risperidona (8 mg/día), lorazepam (15 mg/día). En la exploración presentó abdomen blando, depresible, molesto a palpación infraumbilical y no se palpó masas ni megalias. La analítica evidenció leucocitosis 14.600 leucocitos/mm<sup>3</sup>, el resto de valores fueron normales. Los niveles de clozapina se encontraban dentro del rango terapéutico (527 ng/ml). Se realizó coprocultivo siendo negativo al antígeno de *Clostridium difficile*. Tras realizarle una colonoscopia se observa una úlcera a 70 cm del margen anal. Desde 40 cm a 15 cm del margen anal se aprecia una afectación continua, severa, con edema y úlceras profundas con fibrina que se biopsian, observándose una lámina edema-

tosa con fibrosis y discreto infiltrado inflamatorio. La mucosa de la ampolla rectal es normal salvo los 2 cm más próximos al margen anal que presentan eritema con pequeñas úlceras superficiales. Con todo ello, se diagnostica «colitis isquémica» con afectación predominante de sigma-colon izquierdo. Se instaura tratamiento conservador con dieta absoluta, sueroterapia y antibióticos siendo favorable la evolución. Tras realizar una interconsulta al Servicio de Psiquiatría se decide mantener el tratamiento con clozapina (suspendido al ingresar en urgencias), dada la utilidad mostrada durante los últimos años en este paciente, que es un caso especialmente complejo y resistente al tratamiento.

## Comentario

La aparición de colitis isquémica se ha relacionado con la ingesta de determinados fármacos entre ellos los antipsicóticos<sup>5</sup>. En la literatura se han descrito varios casos de colitis asociados a clozapina, en nuestro caso el paciente tiene añadida la risperidona, cuya relación con la aparición del cuadro es menos conocida. Otros factores de riesgo que han podido contribuir a aumentar la toxicidad de clozapina son la toma de una dosis alta (600 mg/día) junto con el uso de biperideno y una benzodiazepina. Los artículos consultados sobre la asociación de colitis y clozapina recomiendan suspender esta ante la sospecha de ser el causante del efecto adverso<sup>6,7,8</sup>. En nuestro caso se decidió mantener el tratamiento antipsicótico debido a la gravedad del cuadro psiquiátrico y los antecedentes de refractariedad y multiresistencia a tratamientos farmacológicos previos. Además se valoró la buena evolución del paciente durante 10 años con el mencionado tratamiento y de repetirse el cuadro de colitis en un corto espacio de tiempo inferior a un año, se plantearía la retirada del mismo. El mantenimiento del tratamiento se realiza con máxima prudencia, vigilancia y monitorización del paciente por permanecer institucionalizado en un hospital psiquiátrico. La estabilidad del paciente, con un riesgo atenuado tanto de intentos au-

tolíticos como de agresividad le permitió gozar de una calidad de vida aceptable frente a los potenciales efectos adversos del tratamiento.

La relación causal fármaco-reacción adversa aplicando el algoritmo de Karch Lasagna es posible. La sospecha de reacción adversa fue comunicada al Centro de Farmacovigilancia del País Vasco, mediante el método de tarjeta amarilla.

## Bibliografía

1. Essali A, AlHaj Haasan N, Li C, Rathbone J. *Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia*. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (1): CD000059.
2. Pai NB, Vella SC. *Reason for clozapine cessation*. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2012; 125(1):39-44.
3. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. *Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases*. J Clin Psychiatry. 2008; 9(5):759-68.
4. Flanagan RJ, Ball RY. *Gastrointestinal hypomotility: An under-recognised life-threatening adverse effect of clozapine*. Forensic Science International. 2011; 206:31-6.
5. Rodríguez R, Torres P, Nieto A, Jiménez de Diego L. *Diagnóstico de colitis isquémica en un servicio de urgencias*. Emergencias. 2000; 12:100-4.
6. Karmacharya R, Mino M, Pirl WF. *Clozapine-induced eosinophilic colitis*. Am J Psychiatry. 2005; 162(7):1386-87.
7. Pelizza L, Melegari M. *Clozapine-induced microscopic colitis: a case report and review of the literature*. J. Clin Psychopharmacol. 2007;27(6):571-4.
8. Martínez C, González-Molinier M, Conejo J, Moreno M. *Severe bowel ischemia due to clozapine with complete remission after withdrawal*. J Clin Psychopharmacol. 2010;30(4):463-4

M. Prieto Peraita<sup>1\*</sup>, M.J. Sánchez Marcos<sup>1</sup>, J. Barron Sampedro<sup>1</sup>, F.J. García-Cano<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Farmacia RSMB-Hospital de Zaldibar, Vizcaya, España.

<sup>2</sup> Servicio de Psiquiatría RSMB-Hospital de Zaldibar, Vizcaya, España.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.prietoperaita@osakidetza.net (M. Prieto Peraita).