

Reporte de caso

Priapismo asociado con el uso de clozapina.

Reporte de caso

Mauricio de la Espriella¹

Resumen

Introducción: El priapismo es un efecto secundario no previsible del uso de antipsicóticos atípicos, especialmente clozapina. *Método:* Reporte de caso. *Resultados y conclusión:* Se describe el caso de un paciente de 54 años. La afinidad de este fármaco por los receptores alfaadrenérgicos facilitaría la presencia de esta entidad; sin embargo, el uso de betabloqueadores o anticolinérgicos en el manejo inicial del priapismo apuntan a que otros sistemas estén afectados con el uso de clozapina. La continuidad de los antipsicóticos luego del priapismo dependerá de la afinidad a receptores alfaadrenérgicos, las características clínicas y tratamientos previos, así como la evaluación riesgo-beneficio del uso de estos medicamentos.

Palabras clave: Clozapina, priapismo, agentes antipsicóticos.

Title: Priapism Associated With the Use of Clozapine. A Case Report

Abstract

Introduction: Priapism is a predictable side effect of the use of atypical antipsychotics, especially clozapine. *Method:* Case report. *Results:* We describe a 54 year-old patient with priapism. The affinity of this drug to alpha-adrenergic receptors facilitates the presence of priapism, however the use of beta-blockers or anticholinergic agents in the initial management of priapism suggest that other systems are affected by the use of clozapine. The continuation of antipsychotics after priapism depends on the affinity of alpha-adrenergic receptors, clinical features, and previous treatments and the risk-benefit assessment of the use of these drugs.

Key words: Clozapine, priapism, antipsychotic agents.

¹ Médico-psiquiatra. Gerente del Hospital Mental Nuestra Señora del Perpetuo Socorro. Profesor de Psiquiatría, Pontificia Universidad Javeriana.

Introducción

La clozapina fue el primer antipsicótico reconocido como atípico. Su mecanismo de acción es atribuido al antagonismo de los receptores D2 de dopamina y a los receptores de 5HT_{2A} de serotonina; sin embargo, su acción también involucra los receptores histaminérgicos, muscarínicos y α -adrenérgicos (1). En Colombia, la clozapina está incluida en el 'Plan Obligatorio de Salud' (POS). Ningún otro antipsicótico atípico está disponible en este sistema de atención; por lo tanto, su uso es frecuente en la práctica en psiquiatría.

El *priapismo* es una erección prolongada, usualmente dolorosa, en ausencia de estimulación sexual (2). Las causas de priapismo incluyen alteraciones hematológicas (anemia de células falciformes, leucemia, trombocitopenia, linfomas), trauma perineal, infiltración tumoral, enfermedades inflamatorias del tracto urinario, abuso de sustancias psicoactivas y medicamentos (3). Se estima que entre el 15% y el 45% de todos los casos de priapismo son causados por medicamentos, entre los que incluye los psicofármacos (4). El primer caso de priapismo asociado con el uso de clozapina fue reportado en 1992 (5).

Caso

Hombre de 54 años, con antecedente de esquizofrenia paranoide

desde los 21 años; ha requerido cinco hospitalizaciones durante este periodo; la adherencia al tratamiento médico ha sido inadecuada, motivo por el cual ha sido manejado con antipsicótico de depósito, pipotiazina ampolla x 25 mg intramuscular cada mes y controles esporádicos por psiquiatría. Cursa con movimientos estereotipados de brazos y peribucales constantes de tipo "conejo"; esta condición motora ha estado presente por varios años.

Una vez valorado, se decide suspensión de antipsicótico de depósito por presencia de discinesia tardía; se inicia clozapina a dosis de 25 mg día e incremento de la dosis en forma progresiva, hasta lograr control de síntomas con 300 mg día. Hubo seguimiento con toma de cuadro hemático, que fueron normales. Luego de seis meses de tratamiento, presentó priapismo, requirió intervención quirúrgica por urología, "drenaje y lavado de cuerpos cavernosos", con ajuste, tras su salida, de 100 mg de clozapina; permaneció con erecciones sin requerir intervención médica, motivo por el cual se decide cambio de antipsicótico tipo olanzapina 20 mg día, con control de esquizofrenia y ausencia de priapismo.

Revisión

Durante la flacidez, las arteriolas del pene que proveen sangre al cuerpo cavernoso y los espacios sinusoidales se encuentran en un estado tónico de contracción, mediado

por la actividad α -adrenérgica. En la erección, hay aumento del tono parasimpático con relajación del músculo liso de las arteriolas y del cuerpo cavernoso, con un aumento del flujo sanguíneo de los sinusoidales y disminución del retorno venoso. Por lo tanto, el mecanismo de priapismo propuesto asociado con el uso de antipsicóticos está relacionado con el bloqueo de los receptores α -adrenérgico (4); sin embargo, no se descarta el rol del sistema histamínico y la hipersensibilización de los receptores β -adrenérgicos (6). También, se plantea una falla en la actividad colinérgica tras el bloqueo de los receptores α -adrenérgicos, pues se ha observado tratamiento con fármacos anticolinérgicos, como la difenhidramina, en el priapismo generado por antipsicóticos (7).

El priapismo produce hipoxia, acidosis e isquemia de tejidos, por

lo que puede producir fibrosis de los espacios cavernosos si no es tratado a tiempo. Los gases arteriales muestran signos de isquemia y acidosis después de las seis horas de instaurado el cuadro (3).

El priapismo puede ocurrir luego del cambio de diferente medicación, así como, también, con el incremento de dosis de algunos antipsicóticos y del reinicio de un antipsicótico posterior a un periodo de no cumplimiento al tratamiento (8,9). Andersohn y colaboradores (10) revisaron 144 casos de priapismo por antipsicóticos convencionales y atípicos; estudiaron la afinidad de estos fármacos hacia el receptor α -adrenérgico a través de la constante de disociación en equilibrio (equivale a la concentración del fármaco para ocupar el 50% de los receptores en condiciones de equilibrio) (11). A través de esta constante de disociación, pudieron determinar

Tabla 1. Grupos de antipsicóticos de alta y moderada o baja afinidad

Antipsicóticos de alta afinidad por receptores α -1 adrenérgicos $> 10,0$ (107^*M-1)	Afinidad	Antipsicóticos de baja/mediana afinidad por receptores α -1 adrenérgicos, $< 10,0$ (107^*M-1)	Afinidad
Mesoridazina	50	Perfenazina	10
Ziprasidona	38,8	Paliperidona	9,9
Clorpromazina	38,5	Haloperidol	5,9
Levomepromazina	38,5	Droperidol	5,3
Risperidona	37	Proclorperazina	4,2
Tioridazina	20	Trifluoperazina	4,2
Clozapina	14,7	Aripiprazol	3,9
Quetiapina	12	Loxapina	3,6
Flufenazina	11,1	Olanzapina	1,9
		Pimozida	1,3

dos grupos de antipsicóticos: de alta y moderada/baja afinidad, por receptores α -1 adrenérgicos (Tabla 1).

El estudio permitió establecer un *odds ratio* de 9,9 para los antipsicóticos con alta afinidad de los receptores α -1 adrenérgicos y un *odds ratio* de 3,6 para los de baja/moderada afinidad (10). La clozapina es el antipsicótico atípico con mayor reporte de casos de priapismo desde 1992 (5), seguido por la risperidona —tanto el uso oral como el inyectable (12)—; hay reporte de priapismo en un menor de 12 años con uso de risperidona (13). La olanzapina también evidencia este efecto secundario (14-20); hay reportes con el uso de quetiapina (21,22), ziprasidona (23) y aripiprazol (24,25).

Una vez detectado el priapismo, el clínico se enfrenta a una decisión respecto a la suspensión, disminución de la dosis, continuación o cambio de antipsicótico. En el primer reporte de priapismo con clozapina se disminuyó la dosis a la mitad, sin mejoría de la recurrencia (5); otra experiencia fue el reinicio del antipsicótico, sin presencia de nuevos episodios de priapismo (24,26); y en otros, a pesar de cambiar de antipsicóticos atípicos, se presentaba la recurrencia del efecto adverso (27,28).

Discusión

En la práctica clínica, el psiquiatra generalmente se enfrenta a pacientes con patologías de carácter crónico, como en este caso, con ma-

nejo farmacológico múltiple y efectos secundarios motores. Tras el cambio e inicio de antipsicótico atípico, sin interacción farmacológica previa ni antecedentes de erecciones prolongadas, presentó priapismo como efecto secundario no previsible con el uso de clozapina.

La alta afinidad de la clozapina por los receptores α -1 adrenérgicos, evidenciado en el trabajo de Andersohn y colaboradores, determina posible causa dependiente de la dosis, pues no se presentó hasta llegar a 300 mg día de este medicamento. Sin embargo, tras su ajuste a 100 mg luego de la intervención quirúrgica, aunque no hubo recaída de priapismo, sí presentó erecciones prolongadas. Esta situación generó la necesidad de continuar con un antipsicótico para control y mantenimiento de su enfermedad mental, con la utilización de un psicofármaco que brindara, en lo posible, el menor riesgo de recaída frente al priapismo; por ello se decidió entre el grupo con baja/moderada afinidad por el bloqueo de los receptores α -1 adrenérgicos, con la utilización de olanzapina y mejoría del cuadro clínico.

Conclusiones

El uso de antipsicóticos atípicos ha ofrecido una alternativa válida al manejo de diferentes patologías psiquiátricas, al favorecer el control de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente y su

familia. Sin embargo, la presencia de efectos secundarios no predecibles, como el priapismo, expone al paciente a complicaciones en su manejo. El poder de afinidad de los antipsicóticos, como mecanismo de acción al bloqueo de los receptores α -adrenérgicos, predecirá un riesgo mayor en la posibilidad de priapismo. Sin embargo, no se deben dejar a un lado los diferentes mecanismos muscarínicos y β -adrenérgicos, y su respuesta al bloqueo, por lo que, ante la presencia de priapismo, existe la posibilidad de manejo inicial con fármacos anticolinérgicos o β -bloqueadores.

Llama la atención la alta afinidad, incluso por encima de la clozapina, de la levomepromazina, fármaco utilizado ampliamente en nuestro medio, al igual que el haloperidol, aunque este fármaco se encuentra en el grupo de baja/moderada afinidad. La combinación de psicofármacos u otros medicamentos con bloqueo α -adrenérgico podrá incrementar el riesgo de este evento secundario (antihipertensivos, anticoagulantes, trazadona), por lo que el clínico deberá prestar atención en la formulación e interacción farmacológica. La presencia de priapismo es una urgencia y debe abordarse en forma integral y oportuna en las primeras seis horas del inicio de la condición médica, para evitar fibrosis de los cuernos cavernosos y disfunción eréctil.

El reinicio de un antipsicótico luego del priapismo dependerá de diferentes factores: respuesta clínica

y experiencia de efectos secundarios de los psicofármacos utilizados en el pasado con el paciente, antecedentes médicos, abuso de sustancias, entre otros. Por lo tanto, se recomienda establecer los riesgos y beneficios junto con el paciente y su familia, si es el caso, de la continuación, disminución de la dosis o cambios de antipsicótico, con un seguimiento estrecho y manejo multidisciplinario, ante el riesgo de nuevos episodios de priapismo.

Referencias

1. Stahl S. Stahl's essential psychopharmacology. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
2. Burnett AL. Priapism pathophysiology: clues to prevention. *Int J Impot Res.* 2003;15:S80-5.
3. Compton MT, Miller AH. Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:362-6.
4. Thompson JW Jr, Ware MR, Blashfield RK. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry.* 1990;51:430-3.
5. Seftel AD, Saenz deTejada I, Szetela B, et al. Clozapine-associated priapism: a case report. *J Urol.* 1992;147:146-8.
6. Greenberg WM, Lee KK. Beta blockers for treatment of priapism associated with use of neuroleptics. *Am J Psychiatry.* 1988;145:1480.
7. Greenberg WM. Mechanism of neuroleptic-associated priapism. *Am J Psychiatry.* 1988;145:393-5.
8. Patel AG, Mukherji K, Lee A. Priapism associated with psychotropic drugs. *Br J Hosp Med.* 1996;55:315-9.
9. Sood S, James W, Bailon MJ. Priapism associated with atypical antipsychotic medications: a review. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23:9-17.
10. Andersohn F, Schmedt N, Weinmann S, et al. Priapism associated with anti-

- psychotics: role of alpha1 adrenoceptor affinity. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:68-71.
11. Rang H. *Farmacología. España: Elsevier; 2008.*
 12. Kirshner A, Davis RR. Priapism associated with the switch from oral to injectable risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:626-8.
 13. Prabhuswamy M, Srinath S, Girimaji S, et al. Risperidone-induced priapism in a 12-year-old boy with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17:539-40.
 14. Jagadheesan K, Thakur A, Akhtar S. Irreversible priapism during olanzapine and lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry.* 2004;38:381.
 15. Gordon M, de Groot CM. Olanzapine-associated priapism. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:192.
 16. Kuperman JR, Asher I, Modai I. Olanzapine-associated priapism. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21:247.
 17. Songer DA, Barclay JC. Olanzapine-induced priapism. *Am J Psychiatry.* 2001;158:2087-8.
 18. Deirmenjian JM, Erhart SM, Wirshing DA, et al. Olanzapine-induced reversible priapism: a case report. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:351-3.
 19. Hosseini SH, Polonowita AK. Priapism associated with olanzapine. *Pak J Biol Sci.* 2009;12:198-200.
 20. Heckers S, Anick D, Boverman JF, et al. Priapism following olanzapine administration in a patient with multiple sclerosis. *Psychosomatics.* 1998;39:288-90.
 21. Pais VM, Ayzavian PJ. Priapism from quetiapine overdose: first report and proposal of mechanism. *Urology.* 2001;58:462.
 22. Davol P, Rukstalis D. Priapism associated with routine use of quetiapine: case report and review of the literature. *Urology.* 2005;66:880.
 23. Kaufman KR, Stern L, Mohebbati A, et al. Ziprasidone-induced priapism requiring surgical treatment. *Eur Psychiatry.* 2006;21:48-50.
 24. Aguilar-Shea AL, Palomero-Juan I, Sierra Santos L, et al. [Aripiprazole and priapism]. *Aten Primaria.* 2009;41:228-9.
 25. Mago R, Anolik R, Johnson RA, et al. Recurrent priapism associated with use of aripiprazole. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1471-2.
 26. Bongale RN, Tekell JL, Haraguchi GE, et al. Continuation of clozapine after priapism. *Am J Psychiatry.* 2001;158:2087.
 27. Casiano H, Gliberman D, Enns MW. Recurrent priapism during treatment with clozapine, quetiapine and haloperidol. *J Psychopharmacol.* 2007;21:898-9.
 28. Compton MT, Saldivia A, Berry SA. Recurrent priapism during treatment with clozapine and olanzapine. *Am J Psychiatry.* 2000;157:659.

Conflictos de interés: el autor manifiesta que no tiene conflictos de interés en este artículo.

Recibido para evaluación: 28 de enero del 2011

Aceptado para publicación: 8 de abril del 2011

Correspondencia
Mauricio de la Espriella
Hospital Mental Nuestra Señora del Perpetuo Socorro
Carrera 33 No. 5 Oeste 104
San Juan de Pasto, Colombia
mauricio@delaespriella.org