

### Edema facial y bilateral de piernas en un paciente tratado con quetiapina

Ebru Şahan<sup>1</sup>  
Meliha Zengin Eroğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M.D, Erciş State Hospital, Department of Psychiatry, Van, Turkey

<sup>2</sup>M.D, Haydarpasa Numune Training and Research Hospital,  
Department of Psychiatry, Istanbul, Turkey

Correspondencia:

Ebru Şahan, MD  
Department of Psychiatry, Erciş State Hospital,  
Vanyolu Street 65400 Erciş/Van-Turkey  
Tel.: +905054028722  
Fax: +905055302530  
Correo electrónico: ebrushaan@hotmail.com

Estimado Editor,

Quetiapina es un antipsicótico atípico aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar, y, junto con un antidepresivo, para tratar el trastorno depresivo mayor. También se utiliza a veces fuera de indicación como una ayuda para dormir debido a su efecto sedante.

El mecanismo de acción de la quetiapina no está totalmente aclarado, aunque implica antagonismo en receptores de serotonina tipo 1 (5-hidroxitriptamina [5-HT<sub>1A</sub>]) y tipo 2 (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>) con antagonismo relativamente débil en los receptores<sup>1</sup> de dopamina (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>). Además, la quetiapina posee algún antagonismo  $\alpha$ 1-adrenérgico que podría explicar sus efectos secundarios cardiovasculares, como la hipotensión ortostática<sup>2</sup>. El edema en ambas piernas se ha descrito infrecuentemente con varios antipsicóticos atípicos, incluyendo informes de casos con olanzapina<sup>3,4</sup>, risperidona<sup>5</sup>, y ziprasidona<sup>6</sup>. En la actualidad, existen algunos casos publicados de edema periférico relacionado con la quetiapina en la literatura<sup>7-12</sup>, un caso con edema facial, palpebral, junto con edema bilateral en extremidades inferiores, etc<sup>13</sup>. El edema no se encuentra actualmente en la lista de complicaciones. La información de prescripción. Se reporta un caso de edema de cara y piernas asociado con el uso de quetiapina.

#### Reporte de caso

Una paciente de 54 años de edad con trastorno afectivo bipolar fue ingresada en nuestra clínica de psiquiatría ambulatoria por edema de piernas facial y bilateral. Ella había sido hospitalizada en un hospital de salud mental por un episodio de psicosis maníaca, tratado con haloperidol y quetiapina durante aproximadamente un mes. Se le dió de alta con haloperidol decanoato 50 mg/ml y quetiapina 600 mg/día. Desarrolló 2+ de edema bilateral de piernas y rostro después de 8 días de la hospitalización. El examen cardíaco

y pulmonar y las mediciones de la presión arterial estuvieron dentro de los límites normales. El análisis de laboratorio incluyó hormona estimulante de la tiroides (TSH), albúmina, electrolitos, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, pruebas de función hepática (AST, ALT, GGT), velocidad de sedimentación, péptido natriurético tipo N-terminal, hemograma completo con diferencial y análisis de orina. De acuerdo con la consulta cardiológica, se inició tratamiento con furosemida que disminuyó el edema 1+ bilateralmente. No sospechamos que el decanoato de haloperidol fuera la causa del edema en la literatura, pero encontramos algunos casos de edema periférico asociado con quetiapina<sup>7-13</sup>. Una semana después de disminuir la dosis de quetiapina de 600 a 300 mg/día, el edema había mejorado. No se siguió ningún otro tratamiento con furosemida. A diferencia de otros casos reportados, nuestro caso experimentó edema después de 38 días del uso de quetiapina y sufrió edema de cara y piernas simultáneamente. En el período de seguimiento, un año después, cuando se le prescribió otra marca de quetiapina, en un hospital diferente, se produjo recidiva del edema facial y de las piernas.

#### Discusión

Las extensas investigaciones cardiovasculares y metabólicas no revelaron explicaciones alternativas. Nuestro caso utilizaba decanoato de haloperidol, pero no se han realizado cambios de este medicamento entre el momento de la formación del edema y su resolución. Los inicios y las modificaciones del edema se correlacionaron temporalmente con los cambios en la dosis de quetiapina. El edema apareció tras el consumo de quetiapina durante un mes y se resolvió poco después de la disminución de la dosis. La furosemida se aplicó brevemente sólo para el alivio sintomático.

El algoritmo Naranjo, escala Naranjo o nomograma Naranjo es un cuestionario diseñado para determinar la probabilidad de que una ADR (Reacción Adversa al Medicamento) se deba realmente al fármaco y no al resultado de otros factores. La probabilidad se asigna a través de una puntuación calificada como definitiva, probable, posible o dudosa. Los valores obtenidos a partir de este algoritmo se utilizan a veces en las revisiones por pares para verificar la validez de las conclusiones del autor con respecto a las ADRs. También se le llama escala Naranjo o puntuación Naranjo. La puntuación puede variar entre 0 (ADR dudoso) y  $\geq 9$  (ADR definido), la puntuación detallada se describe a continuación:<sup>14</sup>

- $\geq 9$ = ADR definido
- 5-8= ADR probable
- 1-4= ADR posible
- 0= ADR dudoso.

Nuestro paciente tenía una puntuación de 7, lo que significa que este es un probable ADR por quetiapina.

Con un solo caso, no se puede establecer claramente una relación dependiente de la dosis entre la quetiapina y el edema de las piernas. En el caso descrito por Rozzini et al. (2005), un incremento de dosis desde 100 mg a 150 mg de quetiapina diariamente fue seguido al día siguiente por el edema bilateral de piernas<sup>12</sup>. En consecuencia, nuestro informe describe la mejoría sintomática cuando la dosis de quetiapina disminuyó, pero no se suspendió, quizás sugiriendo una relación dosis-respuesta. El tiempo hasta la aparición del edema de la pierna después del inicio de la quetiapina fue de un mes. El tiempo de resolución después de la interrupción del fármaco fue de una semana.

La quetiapina es un antagonista de varios receptores neurotransmisores, incluyendo serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, histamina H<sub>1</sub> y receptores  $\alpha$ 1- y  $\alpha$ 2-adrenérgicos<sup>1</sup>. Aunque los mecanismos potenciales para el edema inducido por antipsicóticos siguen siendo especulativos, un estudio previo ha propuesto una relación entre el antagonismo dopaminérgico y el edema idiopático<sup>15-17</sup>. A través de una variedad de subtipos de receptores, la dopamina puede afectar la natriuresis, la reabsorción del fluido intersticial, la relajación del músculo liso vascular y el sistema renina-angiotensina<sup>10,18-20</sup>. Dado que la quetiapina se considera un antagonista dopaminérgico comparativamente débil<sup>21</sup>, un mecanismo diferente puede parecer más plausible. En particular, la quetiapina exhibe antagonismo 5-HT<sub>2</sub>. Algunos autores formulan la hipótesis de que el bloqueo del receptor 5-HT<sub>2</sub> puede explicar el edema de las piernas inducido por olanzapina a través de un aumento de los niveles de adenosina monofosfato cíclico que puede conducir en última instancia a la relajación del músculo liso vascular<sup>3,22</sup>. Alternativamente, la actividad de bloqueo  $\alpha$ 1-adrenérgico de los antipsicóticos atípicos se considera para explicar efectos secundarios cardiovasculares como hipotensión ortostática, mareos y taquicardia refleja<sup>2,10,20</sup>. La vasodilatación periférica mediada por alfa-adrenérgicos también se ha propuesto como un posible mecanismo para el edema inducido por olanzapina<sup>3,21</sup>. Dado que la quetiapina y la olanzapina muestran afinidad similar al receptor  $\alpha$ 1-adrenérgico<sup>2</sup> y comparten mecanismos similares para la hipotensión ortostática, podría proponerse un mecanismo análogo para el edema inducido por quetiapina.

Una reacción alérgica podría plantear una explicación alternativa para el edema inducido por fármacos. Esto se ha argumentado como la explicación más probable para el edema inducido por ziprasidona, pero en nuestro caso, que donde el edema comenzó después de un mes, la reacción alérgica es menos posible. Desafortunadamente, nuestro laboratorio no posee kits de nivel es de IgE, C3 y C4 y esto se puede considerar una limitación.

El mecanismo del edema inducido por quetiapina sigue siendo incierto, aunque probablemente discorra paralelo a la de otros antipsicóticos de segunda generación. Se necesitan más observaciones e investigaciones clínicas para aclarar las características, los factores de riesgo, la dependencia de la dosis y los mecanismos potenciales del edema asociado con quetiapina<sup>10,20</sup>. Esperamos que nuestro caso alerte a los médicos sobre esta potencial complicación vascular para promover su pronto reconocimiento e intervención.

### CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno.

### BIBLIOGRAFÍA

1. McEvoy G. AHFS Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2008.
2. Richelson E. Preclinical pharmacology of neuroleptics: focus on new generation compounds. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(Suppl 11):4-11.
3. Yalug I, Ozten E, Evren Tufan A, Alemdar M, Cerit C. Bilateral pedal edema associated with olanzapine use in manic episode of bipolar disorder: report of two cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:1541-2.
4. Yovtcheva SP, Yazel JJ. Olanzapine-induced bilateral pedal edema: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2000;22:290-1.
5. Ravasia S. Risperidone-induced edema. *Can J Psychiatry*. 2001;46:453-4.
6. Ku HL, Su TP, Chou YH. Ziprasidone-associated pedal edema in the treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:963-4.
7. McSkimming AJ, Dham P, Alexander J, Dinesh A. Peripheral edema in quetiapine therapy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46(8):790-1.
8. Chen HK, Liao HY, Huang CC. Concurrent pedal edema and sinus bradycardia associated with quetiapine. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 Aug;65(5):537-8.
9. Chen CY, Yeh YW, Kuo SC, Shiah IS, Liu PY, Chen CL. Pedal edema associated with addition of low-dose quetiapine to valproate treatment in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Nov 13;33(8):1551-2.
10. Koleva HK, Erickson MA, Vanderlip ER, Tansey J, Mac J, Fiedorowicz JG. Edema associated with quetiapine. *Ann Clin Psychiatry*. 2009;21(2):77-80.
11. Roy K, Astreika V, Dunn JE, Sappati Biyyani RS. Quetiapine-induced peripheral edema. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 Mar-Apr;31(2):194-5.
12. Rozzini L, Ghianda D, Vicini Chilovi B, Padovani A, Trabucchi M. Peripheral oedema related to quetiapine therapy: a case report. *Drugs Aging*. 2005;22(2):183-4.
13. Chan HY, Chen YW. Facial and eyelid edema using quetiapine with the addition of bilateral lower extremity edema on rechallenge in a geriatric patient. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Oct;34(5):654-6.
14. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1981;30:239-45.
15. Franco K, Tamburrino M, Campbell N, Pentz J, Evans C. Dopaminergic activity and idiopathic edema. *Hosp Community Psychiatry*. 1991;42:309-10.

16. Norbiato G, Bevilacqua M, Raggi U, Micossi P, Nitti F, Lanfredini M, et al. Effect of metoclopramide, a dopaminergic inhibitor, on renin and aldosterone in idiopathic edema: possible therapeutic approach with levodopa and carbidopa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48:37–42.
17. Dent RG, Edwards OM. Bromocriptine-responsive form of idiopathic edema. *Lancet.* 1979;2:355–6.
18. Adir Y, Sznajder JI. Regulation of lung edema clearance by dopamine. *Isr Med Assoc J.* 2003;5:47–50.
19. Zeng C, Zhang M, Asico LD, Eisner GM, Jose PA. The dopaminergic system in hypertension. *Clin Sci (Lond).* 2007;112:583–97.
20. Munshi S, Mukherjee S, Saha I, Sen S. Pedal edema associated with atypical antipsychotics. *Indian Journal of Pharmacology.* 2016;48(1):88–90.
21. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry.* 2008;13:27–35.
22. Ng B, Postlethwaite A, Rollnik J. Peripheral oedema in patients taking olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18:57–9.

### Violencia de Género y Salud Mental. Una brecha en la Clínica y en la investigación actual

Margarita Sáenz Herrero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Psiquiatra. Profesora Asociada de la Universidad del País Vasco.  
Hospital Universitario de Cruces. Bilbao

Correspondencia:  
Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Cruces.  
Plaza de Cruces s/n  
48903 Barakaldo. Bizkaia. España  
Correo electrónico: margarita.saenzherrero@osakidetza.eus

Estimado Editor,

La repercusión sobre la Salud Mental de las mujeres víctimas de violencia de Género no se detecta ni se estudia y constituye una brecha en la práctica asistencial habitual en los Centros de Salud Mental y en la Investigación Clínica. En una reciente revisión de Oram, Khalif y Howard publicada en *Lancet*, en noviembre de 2016 se revisa el problema de la violencia sobre las mujeres como uno de los problemas más prominentes en la Salud Mental y añaden que los profesionales sanitarios deberían identificar, prevenir y responder de manera más efectiva a como se está haciendo en estos momentos.

La violencia contra las mujeres y la Salud Mental están íntimamente relacionadas. Padecer un trastorno mental es un factor de riesgo, para padecer violencia de género. Los efectos de la violencia de género sobre la Salud Mental de las mujeres que la sufren están ampliamente documentados: Trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos adaptativos, estrés postraumático, del sueño, así como mayor prevalencia de trastorno de uso de alcohol y otras sustancias y de trastorno de conducta alimentaria y alcoholismo.

Existe una pobre detección de casos clínicos. Se pasa por alto la mayor vulnerabilidad de las mujeres diagnosticadas de un trastorno mental grave en padecer violencia de género. Las formas más comunes de violencia contra las mujeres

son el abuso por parte de la pareja y la violencia sexual. A pesar de que en las Guías Clínicas de la OMS se pronuncian sobre el papel que debieran desempeñar los profesionales de Salud Mental en identificar la violencia contra las mujeres y en responder de manera apropiada, persiste una pobre identificación de casos con violencia, y da lugar a que no se adhieran a un seguimiento adecuado en los servicios correspondientes al no responder a sus demandas y como consecuencia una pobre respuesta al tratamiento. Pareciera que la violencia de género y los trastornos mentales estuvieran en campos separados para la Salud Pública. La falta de detección de casos de violencia de género no deja de ser un reflejo de la falta de igualdad de nuestra sociedad donde la inequidad social se refleja también, en la Salud Mental siendo la violencia de género la punta del iceberg. La patología psiquiátrica se detecta mediante clasificaciones internacionales al uso, y en numerosas ocasiones las víctimas de violencia de género no se sienten bien atendidas cuando no se presta atención al problema nuclear que subyace y que ha determinado en mayor o menor medida, la situación clínica ulterior. No se detecta ni se atiende adecuadamente. Estamos con un problema asistencial que afecta tanto a las víctimas de violencia de género como a los perpetradores, a los que tampoco se les presta una atención psiquiátrica y/o psicológica adecuada.

El problema no es sólo asistencial, sino de medios y recursos disponibles. Hay poca investigación sobre cómo mejorar la identificación y el tratamiento de las víctimas y perpetradores en contacto con Salud Mental pero, parece evidente, que los Servicios Psiquiátricos pueden jugar un papel relevante en la prevención primaria y secundaria en la violencia contra las mujeres.

Nos encontramos ante un desafío clínico y un dilema ético de gran envergadura ya que la violencia de género aparece desligada de la Salud Mental y no se contempla como necesaria, una valoración específica. Es necesario tratar este hecho para realizar un mejor abordaje clínico de los síntomas que se presentan. Aunque se reúnan criterios

clínicos para un determinado trastorno psiquiátrico usando las clasificaciones al uso, dada la magnitud del problema de la violencia de género en nuestra sociedad se debería tener en cuenta en la valoración de cualquier mujer de manera sistemática y de este modo atender de manera adecuada a problemas como ansiedad crónica que en muchas ocasiones es

el reflejo de la violencia padecida. El objetivo es desarrollar estrategias para prevención y mejorar el pronóstico en el futuro de muchas mujeres atendidas en nuestros dispositivos.

No podemos seguir mirando a otro lado pues participamos en negar la prevalencia de la violencia de género y sus consecuencias para la Salud Mental de las mujeres.