

Miguel Pires¹
Diana Brigadeiro¹
Francisco Luís²
Juliana Nunes¹

La sobredosis aguda de quetiapina se asocia con riesgo de ritmo auricular ectópico

¹Department of Psychiatry, Unidade Local de Saúde da Guarda

²Department of Cardiology, Unidade Local de Saúde da Guarda

RESUMEN

La sobredosis de quetiapina se asocia comúnmente con coma, depresión respiratoria, hipotensión, taquicardia y prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma. Aunque se ha establecido el efecto arritmogénico de los antipsicóticos sobre la arritmia ventricular, aún no se conoce bien su papel en las arritmias auriculares, específicamente las causadas por un ritmo auricular ectópico (RAE). Nuestro objetivo es presentar un caso y revisión sobre la asociación entre quetiapina y RAE. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas y de la búsqueda bibliográfica en PubMed. Presentamos el caso de una mujer de 57 años que acudió a urgencias tras una sobredosis de quetiapina con una RAE de nuevo diagnóstico que revirtió horas después. Esta asociación puede deberse al mayor riesgo de quetiapina de bloqueo de los receptores muscarínicos cardíacos que puede provocar anomalías en la conducción. Debido a la posibilidad de degeneración a otras alteraciones del ritmo más graves, la implantación de marcapasos y el aumento de la mortalidad, existe la necesidad de una mayor conciencia de esta correlación.

Palabras clave. "Quetiapina"; "sobredosis de quetiapina"; "ritmo auricular ectópico".

ABSTRACT

Quetiapine overdose is commonly associated with coma, respiratory depression, hypotension, tachycardia, and QTc interval prolongation on the electrocardiogram. Although the arrhythmogenic effect of antipsychotics on ventricular arrhythmia has been established, their role in atrial arrhythmias is still not quite understood, specifically the ones caused by an ectopic atrial rhythm (EAR). We aim to present a case and review on the association between Quetiapine and EAR. Data were obtained from clinical records and bibliographic research on PubMed. We present the case of a 57-year-old woman brought to the emergency room after a Quetiapine overdose with a newly diagnosed EAR that reverted hours later. This association may be due to Quetiapine's increased

risk of cardiac muscarinic receptors blockade that can lead to conduction abnormalities. Because of the possibility of degeneration to other more serious rhythm alterations, pacemaker implementation and increased mortality, there is a need for greater awareness of this correlation.

Keywords. "Quetiapine", "quetiapine overdose", "ectopic atrial rhythm".

INTRODUCCIÓN

Los agentes antipsicóticos atípicos, como la quetiapina, también conocidos como antipsicóticos de segunda generación, son bien conocidos por su riesgo de prolongación del intervalo QT y muerte súbita cardíaca.¹ Según un estudio realizado por Pfizer (Harrigan et al., 2004), se encontró que 750 mg/día de quetiapina aumentaban el QTc (intervalo QT corregido) medio en 6 ms.² Esta clase particular está implicada en una proporción significativa de casos de autointoxicación deliberada en los países desarrollados.³ Según lo informado por Campleman et al., la sobredosis de quetiapina se asocia con una prolongación grave del intervalo QT (96 de 471 casos notificados, con una diferencia media en el QTc entre la exposición al fármaco y el resto de la cohorte de +14,1 ms).⁴

La quetiapina tiene una indicación formal en el tratamiento de la esquizofrenia, los episodios maníacos agudos y el tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor. También tiene eficacia clínica en el tratamiento de la depresión unipolar, el trastorno de ansiedad generalizada, otros trastornos psicóticos, los cambios de comportamiento en la enfermedad de Parkinson, el insomnio, el trastorno de estrés postraumático crónico y el trastorno de control de impulsos. También se puede utilizar como tratamiento complementario en otras afecciones como el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno de la personalidad borderline.⁵ A pesar de las múltiples indicaciones, las dosis no deben exceder los 800 mg diarios.⁶ Tiene una vida media corta de 6 a 7 horas, se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas entre 1 y 2 horas. Su principal vía de eliminación es a través del metabolismo hepático por CYP3A4, seguido de la excreción de sus metabolitos en la orina y las heces. Actúa como antagonista de 5HT_{2A} (5-HT_{2C}, 5-HT₇), dopamina D₂,

* Autor de correspondencia:

muscarínico M1, agonista parcial de 5HT1-A y bloquea la recaptación de noradrenalina.^{7,8} En comparación con otros antipsicóticos atípicos, la quetiapina es menos propensa a causar características extrapiramidales.⁹

Los latidos supraventriculares prematuros son complejos prematuros de origen supraventricular que surgen por encima de la división del haz de His y particularmente de las aurículas (latidos auriculares prematuros) o de la unión auriculoventricular (AV) (latidos prematuros de la unión). Los latidos auriculares prematuros (LAB) en los que el foco está cerca de la unión AV pueden presentar una onda P invertida en las derivaciones inferiores (II, III y aVF), similar a las presentes en los latidos prematuros de la unión. Para ayudar a diferenciar estas dos entidades, un intervalo PR generalmente ≥ 120 ms es indicativo de un complejo de unión AV prematuro.¹⁰ Es poco probable que lo LAB produzca un QT prolongado o cualquier arritmia ventricular, como Torsades de Pointes, ya que no influyen directamente en la repolarización ventricular.

La toxicidad de la quetiapina es variable y puede ser difícil de predecir la gravedad del envenenamiento.^{11,12} Las características clínicas de la intoxicación por quetiapina están bien caracterizadas e incluyen sedación de aparición temprana, coma, depresión respiratoria, síntomas anticolinérgicos, taquicardia sinusal, QT prolongado e hipotensión. Las dosis superiores a 3 g se asocian con el coma; sin embargo, los estudios informan que la gravedad de la sobredosis no tiene una correlación directa con una concentración sérica alta ni con la dosis ingerida.^{13,14,15} No pudimos encontrar literatura que asocie el envenenamiento por quetiapina con un ritmo auricular ectópico (RAE).

Nuestro objetivo con este caso es revisar la asociación entre quetiapina y RAE.

Presentación de Caso

Mujer de 57 años, divorciada, con dos hijos. Actualmente se encuentra de baja sin goce de sueldo tras la estancia prolongada de su madre en la unidad de cuidados intensivos, de quien es la cuidadora principal. Historia personal de hipertensión arterial. Tenía antecedentes médicos de Trastorno Depresivo Persistente. Sin antecedentes familiares relevantes. Medicada con loflazepato de etilo 2 mg al día y trazodona 150 mg de liberación prolongada al día.

La llevaron a la sala de emergencias 30 minutos después de que su madre la descubriera inconsciente y con frascos de pastillas vacíos rodeándola. Al ingreso sus signos vitales se encontraban estables y su contenido gástrico aspirado evidenciaba la ingesta de múltiples pastillas. Al principio, no

pudo proporcionar ningún historial debido a alteración de la conciencia. Se realizó estudio de organicidad con estudios de laboratorio (hemograma, función renal, ionograma, función hepática y tiroidea), así como radiografía de tórax sin alteraciones.

Su ECG (electrocardiograma) al ingreso fue compatible con un RAE con una onda P negativa prominente registrada en las derivaciones II, III y aVF (Figura 1). También mostraba un ritmo sinusal regular de 80 latidos por minuto (lpm), un QTc de 413 ms (calculado mediante la fórmula de Bazett) y sin cambios isquémicos agudos ni desviaciones del segmento ST. Según su expediente médico, el ECG de rutina previo, realizado 7 meses antes, no presentó alteración alguna.

Al examen clínico posterior por el psiquiatra, el paciente se encontraba despierta, orientada en persona, parcialmente orientada en el espacio y el tiempo, con estado de ánimo depresivo evidente, con quejas de anhedonia, adinamia, insomnio intermedio y final, pérdida de peso significativa (4 kg en un mes), sentimiento de inutilidad, retraso psicomotor y presentó ideación suicida estructurada. Respecto a su estado de ánimo depresivo, que comenzó hace 4 meses, la paciente lo relacionó con la relación conflictiva con su madre ("*ella no aprueba mi relación con mi nueva pareja*" (...)) "*ella siempre está controlando mis horarios, siempre se asegura de que yo esté a su lado, en todo momento.*" (...)) "*Ni siquiera puedo ir a la iglesia.*" y un reciente accidente automovilístico en el que estuvo involucrado su hijo de 26 años, dos semanas antes admisión. El hijo sufrió una fractura de columna, muñeca y dedo y está a la espera de ser operado. Respecto al intento de suicidio, la paciente recuerda haber tomado un frasco completo de pastillas de quetiapina de 50 mg de su madre ("*Tomé las 60, no pude más.*"), es decir, 3 g (dosis total). Se repitió el ECG, 16 horas después del primer trazado, revelando esta vez un ritmo sinusal normal de 83 lpm, un QTc prolongado de 470 ms y sin cambios isquémicos agudos ni desviaciones del segmento ST (Figura 2). El intervalo QTc se normalizó espontáneamente y dentro de las 24 horas posteriores al episodio de ingesta voluntaria de fármacos el paciente ingresó voluntariamente en la Unidad de Psiquiatría para estabilización clínica con indicación del Cardiólogo de repetir el ECG en el momento del alta. Fue hospitalizada con diagnóstico de Depresión Mayor Unipolar con ideación suicida estructurada. El tratamiento farmacológico consistió en sertralina 50 mg/día titulado hasta 100 mg/día y lorazepam 1 mg/día, aliado a psicoterapia cognitivo-conductual. El paciente fue dado de alta a los 19 días, con remisión del cuadro depresivo y disolución de la ideación suicida previa. Se repitió un tercer ECG, según lo recomendado, revelando, nuevamente, un ritmo sinusal normal sin signos de arritmias o anomalías de la conducción. También fue remitida a tratamiento ambulatorio psiquiátrico.

RESULTADO Y SEGUIMIENTO

El paciente fue observado en dos consultas después del alta, presentando remisión completa de los síntomas depresivos y negación de la ideación suicida.

A pesar de no ser remitido a consulta externa de cardiología, se le realizaron otros dos ECG que revelaron un ritmo sinusal normal, sin alteraciones de la conducción ni arritmias.

DISCUSIÓN

El primer ECG, realizado 30 minutos después de la ingesta de quetiapina, es compatible con un latido auricular prematuro causado por foco ectópico, por lo tanto RAE, cerca de la unión AV, más particularmente en el fondo de las aurículas debido a la onda P negativa. También es notable que la despolarización ectópica se realizó con éxito a los ventrículos ya que siempre está presente un complejo QRS que mantiene la sincronía AV.

A pesar de la ausencia de literatura, teóricamente, el aumento del bloqueo muscarínico cardíaco producido por quetiapina puede conducir a anomalías de la conducción, que incluyen RAE. El sistema nervioso parasimpático ejerce su acción cardíaca a través de los receptores muscarínicos M2 y, por su bloqueo, una retirada vagal precipitaría un estímulo ectópico que conduciría a una RAE. El bloqueo muscarínico cardíaco también causa anomalías de la conducción, como lo demuestran Hong et al.¹⁶ Los pacientes con RAE también parecen tener un alto riesgo de mortalidad y de implantación de marcapasos, lo que se asoció con un desequilibrio autonómico, como lo demostraron Huang et al.¹⁷

Este caso también demuestra la importancia de la monitorización ECG post-ingesta de quetiapina en dosis altas debido al posible efecto retardado de prolongación del intervalo QT que solo apareció en el segundo trazado, 17 horas después del intento de suicidio.¹⁸

En conclusión, aunque no hay casos descritos, la quetiapina, teóricamente, puede originar una RAE por el bloqueo muscarínico cardíaco. Aún queda por resolver si esta asociación es posible con las dosis preestablecidas/recomendadas indicadas para los múltiples trastornos psiquiátricos o si se requiere una dosis mínima para provocar esta anomalía cardíaca. Debido a la alta variabilidad de la sobredosis de quetiapina, los médicos deben ser conscientes de los posibles efectos adversos y reconocer la posible correlación entre quetiapina, independientemente de la dosis, y la aparición de arritmias, particularmente RAE.

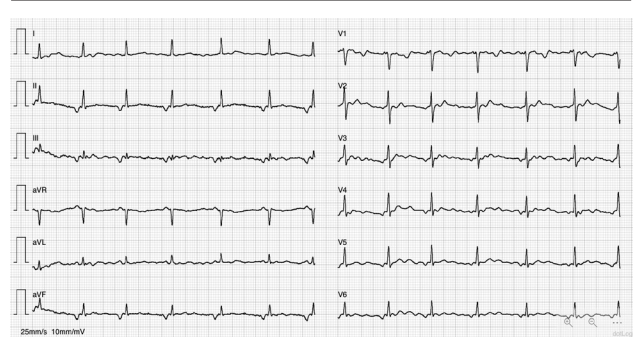


Figura 1

Electrocardiograma al ingreso

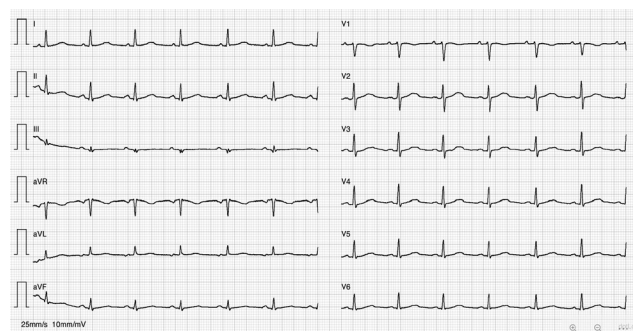


Figura 2

Electrocardiograma a las 16 horas del ingreso

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Conflictos de intereses: Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

Apoyo Financiero: Este trabajo no ha recibido ninguna contribución, subvención o beca.

Confidencialidad de los Datos: Los autores declaran haber seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de los pacientes.

Consentimiento del paciente: Se obtuvo el consentimiento para la publicación.

Procedencia y revisión por pares: No encargado; Revisado externamente por pares.

REFERENCIAS

1. Chou RH, Lo LW, Liou YJ, et al. Antipsychotic treatment is associated with risk of atrial fibrillation: A nationwide nested case-control study. *Int J Cardiol.* 2017; 227: 134-

140. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.185.
2. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, et al. A Randomized Evaluation of the Effects of Six Antipsychotic Agents on QTc, In the Absence and Presence of Metabolic Inhibition. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24:62-69. doi: 10.1097/01.jcp.0000104913.75206.62
 3. Taylor L, Graudinis A. Extended-release quetiapine overdose is associated with delayed onset of toxicity compared to immediate-release quetiapine overdose. *Emerg Med Australas;* 2019; 31:562-568. Doi: 10.1111/1742-6723.13205.
 4. Campleman SL, Brent J, Pizon AF, et al. Drug-specific risk of severe QT prolongation following acute drug overdose. *Clinical Toxicology.* 2020; 58(12):1326-1335. doi: 10.1080/15563650.2020.1746330.
 5. Maan JS, Ershadi M, Khan I, et al. Quetiapine. *StarPearls Publishing: Treasure Island.* 2022.
 6. Resumo das características do medicamento. Extranet. infarmed.pt. Updated March 13, 2023. Accessed September 6, 2022. <https://extranet.infarmed.pt/INFO-MED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
 7. Stahl, S. M. Essential psychopharmacology: The prescriber's guide. 5th ed. *Cambridge University Pres;* 2021.
 8. Gussow, Leon MD. Toxicology Rounds: Atypical Antipsychotic Overdose: It's All About the Receptors. *Emergency Medicine News.* 2012; 34(11):11.
 9. Kim DW, Weon KY, Hong EP, et al. Comparative Psychochemical and Pharmacokinetic Properties of Quetiapine and its Active Metabolite Norquetiapine. *Chem Pharm Bull.* 2016; 64:1546-1554. doi: 10.1248/cpb.c16-00223.
 10. Bagliani G, Della Rocca DG, De Ponti R, Capucci A, Padeletti M, Natale A. Ectopic Beats. *Card Electrophysiol Clin.* 2018; 10:257-275. doi: 10.1016/j.ccep.2018.02.013.
 11. Langberd C, Hadley CL, Midtrevold M, et al. Quetiapine Poisoning – Epidemiology, Toxicokinetics and Review of the Literature. *LOJ Med Sci.* 2021; 5(5). doi: 10.32474/LOJMS.2021.05.000224.
 12. Hunfeld NG, Westerman EM, Boswijk DJ, et al. Quetiapine in overdose: a clinical and pharmacokinetic analysis of 15 cases. *Ther Drug Monit.* 2006; 28:185-9. doi: 10.1097/01.ftd.0000185770.44502.51.
 13. Cupuano A, Ruggiero S, Vestini F, et al. Survival from coma induced by an intentional 36-g overdose of extended-release quetiapine. *Drug Chem Toxicol.* 2011; 34:475-477. doi: 10.3109/01480545.2011.564178.
 14. Papazisis G, Mastrogianni O, Chatzinikolaou F, et al. Sudden cardiac death due to quetiapine overdose. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012; 66:535. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02385.x.
 15. Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, et al. Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses - a retrospective cohort study. *Clin Toxicol (Phila).* 2011; 49:846-853. doi: 10.3109/15563650.2011.624100.
 16. Hong CM, Zheng QS, Liu XT, et al. Effects of Autoantibodies against M2 Muscarinic Acetylcholine Receptors on Rabbit Atria in vivo. *Cardiology.* 2009; 112:180-187. doi: 10.1159/000149152.
 17. Huang SH, Hu YF, Chen PF, et al. The presence of ectopic atrial rhythm predicts adverse cardiovascular outcomes in a large hospital-based population. *Heart Rhythm.* 2020; 17(6):967-974. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.01.024.
 18. Beelen AP, Yeo K-TJ, Lewis LD. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Human & Experimental Toxicology.* 2001; 20:215-219. doi: 10.1191/096032701678766778.