

Fabiola Méndez-Sánchez¹
Itziar Baltasar-Tello¹
Antonio Leal-Micharet¹
Belen Gómez-Tovar¹
Juan A. Guisado-Macias¹

Concurrencia de múltiples factores en la aparición de arritmia ventricular en paciente en tratamiento con aripiprazol

¹Servicio de Psiquiatría del Hospital Infanta Cristina de Badajoz

Introducción. Importancia de los efectos cardiovasculares, fundamentalmente las arritmias ventriculares, producidos por los antipsicóticos.

Caso clínico. Paciente de 28 años con obesidad mórbida, por la que fue intervenido obteniendo buenos resultados, sufre una taquicardia ventricular no sostenida polimórfica mientras realizaba tratamiento farmacológico con aripiprazol y fluoxetina.

Conclusiones. Valorar la influencia de diversos factores en la producción de arritmias ventriculares, destacando fundamentalmente las interacciones de los antipsicóticos y la pérdida de peso.

PALABRAS CLAVE: Arritmias, aripiprazol, Interacciones medicamentosas, Obesidad mórbida

Actas Esp Psiquiatr 2012;40(6):346-8

Concurrence of multiples factors in the occurrence of ventricular arrhythmia in patient treated with aripiprazole

Introduction. The importance of the cardiovascular effects, fundamentally the ventricular arrhythmias, produced by the antipsychotic ones, is discussed.

Clinical case. 28 year old patient with morbid obesity, operated by bariatric surgery, with good result, suffers a ventricular no supported polymorphic tachycardia while he was heightening treatment with aripiprazole and fluoxetine.

Conclusions. To value the influence of diverse factors for the production of ventricular arrhythmias emphasizing fundamentally the interactions of aripiprazole and the loss of weight.

Key words: Arrhythmias, Aripiprazole, Interactions, Morbid obesity

Correspondencia:
Servicio de Psiquiatría del Hospital Infanta Cristina de Badajoz
Avenida de Elvas s/n, 06021 Badajoz.
Correo electrónico: fmendezsanchez@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que tanto los antipsicóticos típicos como atípicos provocan efectos adversos cardiovasculares, incluso a dosis terapéuticas. Dichas reacciones incluyen la hipotensión ortostática, miocarditis, alteraciones en la conducción cardíaca (nodo sinusal, bloqueo del haz de His), disfunción ventricular izquierda y arritmias, como la taquicardia ventricular no sostenida polimorfa (torsades de pointes) y fibrilación ventricular, aunque poco frecuentes; también se han asociado con la aparición de un síndrome de muerte súbita no explicado¹.

La aparición de arritmias graves se relaciona con la utilización de dosis elevada de antipsicóticos, con un incremento rápido, con la administración intramuscular, y, fundamentalmente, con la administración intravenosa, así como características propias del paciente, como la edad (son más susceptibles los pacientes ancianos) o la comorbilidad, ya que dichos factores se pueden asociar a la prolongación de los intervalos QRS y QTc². Dentro de este tipo de arritmias, destacamos la taquicardia ventricular, definida por la presencia de tres o más latidos consecutivos procedentes del ventrículo, a una frecuencia superior a 100 latidos por minuto (lpm), que aparece en el electrocardiograma con un QRS ancho, con disociación aurículo-ventricular iniciada generalmente con una extrasístole ventricular. Puede ser sostenida, si dura más de 30 segundos o produce colapso circulatorio, sobre todo si tienen cardiopatía orgánica previa; no sostenida, su duración es inferior a 30 segundos, no suele asociarse a cardiopatía orgánica y, al contrario que la sostenida, casi siempre es asintomática¹.

Por otro lado, el síndrome del QT largo es un trastorno, congénito o adquirido, producido por alteraciones en las corrientes iónicas de membrana que alargan la duración del potencial de acción en las células de conducción cardíaca creando una gran dispersión en la repolarización ventricular. Puede ser congénito, por mutaciones que afectan a los canales iónicos; adquirido, relacionado con alteraciones iónicas, procesos intracraneales y fármacos, generalmente en individuos predispuestos, como antiarrítmicos, antihistamínicos, macrólidos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos¹.

Por último, resaltar la importancia de las vías de metabolización, fundamentalmente la hepática (citocromo P450), en la medida en la que la confluencia de fármacos por dichas vías puede provocar interacciones, con las consecuencias que de ello se derivan, normalmente falta de eficacia o toxicidad².

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 28 años de edad que realiza seguimiento en la Consulta de Obesidad en el Hospital Infanta Cristina de Badajoz.

Como antecedentes personales presenta Trastorno de la Conducta Alimentaria no especificado, Trastorno Esquizoide de la Personalidad y obesidad mórbida, realizándose cirugía bariátrica en Julio de 2008 (el inicio de la obesidad se da en la infancia, incrementando su peso durante la adolescencia hasta los 100 kg, aumentando posteriormente de forma progresiva). Además presenta bradicardia asintomática documentada a raíz de un episodio sincopal hace 4 años.

Sus antecedentes familiares son madre y abuela materna con sobrepeso, así como primo hermano de su padre con muerte súbita a los 30 años aproximadamente.

El paciente comienza seguimiento en la Consulta de Obesidad para valoración preoperatoria de cirugía bariátrica en Febrero de 2008, con peso de 125 kg y talla de 1,72m (IMC 42,23). Previamente realizaba tratamiento en la Unidad de Trastornos Alimentarios con Topiramato (100mg) y Fluoxetina (60mg) desde hacía 3 meses; pese a ello el paciente presentaba dificultades en el funcionamiento cotidiano, control de la alimentación y cierto retraimiento/aislamiento social. Se decidió, por tanto, modificar el tratamiento pautándose Fluoxetina (40mg/día), Topiramato (150mg) y Aripiprazol (10mg), intentando mejorar el patrón alimentario y un bajo estado de ánimo con características apato-abúlicas.

Se lleva a cabo seguimiento bimensual, objetivándose una clara mejoría tanto en el control de la alimentación, como a nivel afectivo y de sociabilidad; comienza a barajarse como favorable la posibilidad de la cirugía bariátrica, que se realiza en julio de 2008. Posteriormente a la intervención quirúrgica, el paciente permanece estable, consiguiendo un peso de 88kg (IMC 29,7), continuando con el mismo tratamiento farmacológico.

Aproximadamente 12 meses tras la cirugía, y en una revisión rutinaria realizada por Cardiología para seguimiento de la bradicardia ya referida, se objetiva en las pruebas electrofisiológicas una taquicardia ventricular no sostenida polimórfica en el seno de QT largo, con buena respuesta tras tratamiento farmacológico con betabloqueantes.

- Hemograma, función renal, lipidograma y hormonas

tiroideas normales.

- Electrocardiograma: ritmo sinusal a 45 latidos por minuto (lpm) y ondas U prominentes.
- Ecocardiograma: ventrículo izquierdo no dilatado ni hipertrófico, sin alteraciones de la contractilidad segmentaria y función sistólica conservada. Aurícula izquierda y raíz aórtica normales. Válvulas morfológicamente y funcionalmente conservadas. Patrón de flujo transmitral normal. Cavidades derechas normales.
- Holter electrocardiográfico: ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca de 62 lpm con rachas de fibrilación auricular paroxística con bloqueo de rama completo derecha probablemente focal (precedidos de extrasístoles supraventriculares). Extrasistolia ventricular muy frecuente con abundantes periodos de bigeminismo ventricular, algunos dupletes y alguna racha de escasos latidos de taquicardia ventricular no sostenida polimórfica. Algunas ondas p no conducidas.

Con todos estos resultados, no se encuentra evidencia de cardiopatía orgánica, de manera que se recomienda dieta pobre en sal y en grasas de origen animal, así como mantenimiento del betabloqueante a la misma dosis. El paciente continúa revisiones en psiquiatría y la medida más importante tomada fue la suspensión de aripiprazol.

DISCUSIÓN

El aripiprazol es un antipsicótico, denominado de tercera generación, por su potente actividad agonista parcial sobre los receptores dopaminérgicos D2, su actividad es modulada en función de la cantidad de dopamina existente, es decir, en caso de exceso actuaría como un antagonista completo de los receptores D2 y, en caso contrario, como agonista. También, ejerce una actividad agonista sobre los receptores 5-HT1A; y, antagonista, sobre los receptores 5-HT2A, 5-HT2C, D3, D4, 1-adrenérgico e histaminérgicos².

Es un compuesto con una buena absorción oral, con una biodisponibilidad del 87%, cuyo mecanismo principal de metabolización es el citocromo P450 hepático (enzimas 2D6 y 3A4) para transformarse en deshidroaripiprazol, responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos. De este modo puede presentar interacciones con otros sustratos de estas enzimas, los compuestos que las inducen, como la carbamazepina, que incrementan la eliminación de aripiprazol, disminuyendo por consiguiente sus niveles plasmáticos; sin embargo, con la administración simultánea con inhibidores de la 2D6 y 3A4, como la fluoxetina, es necesario reducir la dosis de aripiprazol, para evitar un aumento del riesgo de efectos adversos, esto cobra especial relevancia clínica en los fármacos con estrecho margen terapéutico³. En el caso de aripiprazol, se han registrado sobredosis de hasta 180mg, sin importantes repercusiones, siendo los efectos más comunes

la sedación, náuseas y vómitos, hipotensión, síncope, taquicardia sinusal y reacciones distónicas⁴.

Egger y col. describieron, en 2006, el caso de una paciente diagnosticada de esquizofrenia, sin antecedentes cardíacos, que desarrolló un bloqueo de rama incompleto con el incremento gradual de aripiprazol y desaparición una vez interrumpida la terapia⁵. En 2008, Torgovnick y col. han notificado la aparición de taquicardia supraventricular, con respuesta a maniobras vagales y antagonistas del calcio, en una paciente VIH positivo (sin tratamiento antirretroviral), que había presentado previamente episodios sincopales, estaba siendo tratada con aripiprazol para su trastorno bipolar⁶. Y, en 2010, Suzuki y col. informan de un caso de prolongación del intervalo QTc dosis-dependiente de aripiprazol (30 mg/día). Aún así, como sucede en nuestro caso, es muy difícil establecer una relación directa entre aripiprazol e intervalo QTc, pues no están medidos los niveles séricos de aripiprazol, y el QTc puede verse afectado por muchos otros factores, como la interacciones farmacocinéticas y la edad⁷. Por ejemplo, en nuestro caso en concreto, una variable a tener en cuenta es la influencia de la pérdida ponderal en la disminución del gasto cardíaco, de manera que la pérdida de 1kg de peso conlleva una disminución de 100ml/min en el mismo, lo que puede predisponer en la aparición de arritmias cardíacas, así como las dietas muy restrictivas favorecen la prolongación del intervalo QTc y un aumento en el riesgo de muerte súbita⁸.

A pesar de estas descripciones, en la bibliografía más reciente, aripiprazol es reconocido como uno de los antipsicóticos que se asocian con menos efectos cardiovasculares, además de presentar una baja incidencia de QT largo^{6,9}.

El intervalo QTc sirve para evaluar el riesgo de arritmias ventriculares y mide tanto la despolarización como la repolarización cardíaca. En pacientes con bloqueo de rama izquierda, la despolarización está incrementada basalmente, de forma que la utilidad de este intervalo disminuye. En estos casos, Mukherji y Bauer proponen el uso del intervalo JT (se calcula duración QT menos duración QRS) y el índice JT (frecuencia cardíaca+100)/518, como parámetros que pueden contribuir a determinar la seguridad de fármacos que prolongan la repolarización e incrementan la dispersión QT. Aunque reconocen sería necesario conocer con exactitud la relación entre el índice JT, QTc y QRS para evitar la infruti-

lización de antipsicóticos en pacientes con alteraciones en la conducción cardíaca¹⁰.

En nuestro caso la aparición de la arritmia ventricular se debe probablemente a una confluencia de diversos factores: la influencia de dietas restrictivas e importante pérdida ponderal⁸, existencia previa de alteraciones cardíacas¹, tratamiento con aripiprazol, e interacción con un inhibidor de su metabolismo, como es la fluoxetina². Por esto, se recomienda extremar la precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas o condiciones predisponentes (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con antihipertensivos) que reciben tratamiento antipsicótico, optimizar su dosis y realizar controles electrocardiográficos basales y de seguimiento^{5,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison TR, Fauci A, Braunwald E, Kasper DL. Harrison's Internal Medicine. Sixteen Edition. New York: McGraw-Hill, 2005; pp 1532-5.
2. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of Psychofarmacology, Third Edition. American Psychiatry Publishing, 2006; pp 538-9.
3. Wilting I, Smals OM, Holwerda NJ, Meyboom RH, De Bruin ML, Egberts TC. QTc prolongation and Torsades de Pointes in an Elderly Woman Taking Fluoxetine. *Am J Psychiatry*. 2006;163:325.
4. Young MC, Shah N, Cantrell FL, Clark RF. Risk assessment of isolated aripiprazole exposures and toxicities; a retrospective study. *Clinical Toxicology (Philadelphia PA)*. 2009;47:580-3.
5. Egger C, Rauscher A, Muehlbacher M, Nickel M, Geretsegger C, Stuppaeck C. A case of dose - dependent aripiprazole - induced conduction disturbance. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2004;26(4):436.
6. Torgovnick J, Witin KS, Arsura E. Aripiprazole-induced orthostatic hypotension and cardiac arrhythmia. *Psychiatry and Clinical neurosciences*. 2008;62:485.
7. Suzuki, et al. Dose-dependent increase in the QTc interval in aripiprazole treatment after risperidone. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2011(35):643-4.
8. Bogdanov Pretov D. Starvation Diets as a Cause of Acquired long QT Syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150:501.
9. Chung AK, Chua Se. Effects on prolongation of Bazetts's corrected Qt interval of seven second - generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. A meta - analysis. *Journal of Psychofarmacology*. 2011 May; 25 (5): 646 - 66.
10. Mukherji EH, Bauer LK. Safety of Antipsychotics in the Setting of QTc Prolongation. The Utility of the JT index. *American Journal of Psychiatry*. 2011 Sep, 168 (9): 990 - 1.