

Hipotensión severa y bradicardia secundaria a una dosis única de olanzapina oral

Juliana M. Velásquez¹
David E. Martínez²
Luis Eduardo Jaramillo³

Resumen

Introducción: Este es el reporte de caso de un hombre de 27 años con diagnóstico de esquizofrenia, quien desarrolló hipotensión y bradicardia inmediatamente después de la administración de una dosis única de 10 mg de olanzapina vía oral. *Discusión:* El paciente no tenía antecedentes importantes o de reacción adversa a medicamentos. Requirió manejo intrahospitalario, reanimación con cristaloides y atropina intravenosa para lograr la recuperación hemodinámica. El paciente posteriormente recibió tratamiento con haloperidol con adecuada recuperación y sin nuevos efectos adversos. Existe sólo un caso reportado de hipotensión o bradiarritmias asociados con la administración exclusiva de olanzapina oral.

Palabras clave: Esquizofrenia, bradiarritmia, hipotensión, agentes antipsicóticos, olanzapina.

Title: Severe Hypotension and Bradycardia Secondary to a Single Oral Dose of Olanzapine.

Abstract

Introduction: This is a case report of a 27-year-old man with a diagnosis of schizophrenia, who developed hypotension and bradycardia immediately after the administration of a single oral dose of 10 mg of olanzapine. *Discussion:* The patient had no medical history and no history of adverse reactions to medicines. He required hospitalization, reanimation with crystalloids, and IV atropine to achieve hemodynamic recovery. The patient later was treated with haloperidol with adequate recovery and without suffering new adverse effects. Only one case has been reported of hypotension or bradycardia associated with the administration of oral olanzapine.

Key words: Schizophrenia, bradycardia, hypotension, antipsychotic agents, olanzapine.

¹ Residente I de psiquiatría, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

² Médico general. Bogotá, Colombia.

³ Médico Psiquiatra. Profesor de la Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Introducción

La olanzapina es un antipsicótico atípico de la familia de las tienobenzodiazepinas, eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia y como coadyuvante en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar. Es un antagonista de los receptores 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, y, en menor medida, de los de dopamina D₂; además, tiene afinidad por los receptores H₁, alfa 1 adrenérgico y muscarínicos M₁ (1,2). Sin embargo, su afinidad por los receptores alfa 1 adrenérgicos es menor que la clozapina, con la cual está estructuralmente relacionado, y que la risperidona, por lo cual, probablemente, tiene menores efectos cardiovasculares que estos antipsicóticos. La olanzapina es metabolizada en el hígado por una glucoroniltransferasa y por el sistema CYP 1A₂ y 2D₆ (2).

En la literatura hay casos descritos de hipotensión y bradiarritmias cuando se administra olanzapina por vía IM, u oral asociada a otra medicación, como benzodiazepinas, betabloqueadores, y, especialmente, en pacientes de edad avanzada (3-6). Sólo hay reporte en la literatura médica de un caso de hipotensión y bradicardia significativa, en una mujer sana que participaba en un estudio farmacocinético, hora y media después de recibir 5 mg de olanzapina por vía oral (7).

Reporte de caso

Paciente masculino de 27 años de edad, de ocupación comerciante,

y quien fue llevado al servicio de urgencias por sus familiares, por cambios comportamentales, de 1 año de evolución, consistentes en pérdida de la rutina y hábitos diarios, hostilidad, episodios de agresividad ocasional e ideas delirantes de tipo persecutorio. Un mes antes de su ingreso se exacerbaron estos síntomas, con pérdida de la higiene personal, aislamiento social, aumento de las ideas delirantes de corte persecutorio e insomnio de conciliación. No tenía antecedentes de episodios similares, ni otros antecedentes personales o familiares de importancia. El paciente no había recibido neurolépticos ni había presentado reacciones adversas a medicamentos. Al ingreso, el paciente mostró signos inminentes de agitación psicomotora, por lo cual se le administró olanzapina 10 mg por vía oral; pero, por razones administrativas, es remitido a otra institución, para continuar la atención.

Al ingresar al servicio de urgencias del lugar de remisión se encuentra paciente con presión arterial 60/40, frecuencia cardiaca 40 por minuto, frecuencia respiratoria 18 por minuto, y temperatura 36,5 grados centígrados. Al examen físico se encuentra a un paciente con tendencia a la somnolencia, palidez mucocutánea generalizada, ruidos cardiacos rítmicos bradicárdicos sin soplos audibles, ruidos respiratorios sin agregados, abdomen blando depreciable no doloroso a la palpación, sin signos de irritación peritoneal, y extremidades con hipoperfusión dis-

tal. En el examen neurológico inicial se encuentra a un paciente sin déficit de pares craneanos ni signos de focalización, fuerza 5/5, sensibilidad conservada, reflejos osteotendinosos ++/++++; marcha no evaluada.

Se inicia tratamiento con soporte primario del ABC, monitorización constante de signos vitales completos y toma de paraclínicos. Se comienza infusión de solución salina 0,9%, con un bolo inicial de 2.000 mL en infusión rápida, y posterior goteo a 120 mL/hora durante 24 horas. En vista de que no hay mejoría clínica posterior a la administración del bolo de solución salina, se administra atropina 1 mg intravenoso en única dosis. Con este tratamiento hay recuperación de signos vitales: TA 90/60, FC 68, FR 12, T 36c, y estabilidad clínica.

Los siguientes son los exámenes paraclínicos de ingreso: cuadro hemático completo dentro de límites normales para la edad y el sexo del paciente, al igual que el parcial de orina; TSH; electrocardiograma, que mostró una frecuencia cardíaca de 47 latidos por minuto, con ritmo sinusal, sin alteración en el segmento ST, ni en el QTc o en el complejo QRS, ni evidencia de signos compatibles con crecimiento de cavidades, bloqueos o isquemia aguda o antigua.

Los médicos del servicio de urgencias y el especialista en toxicología clínica consideraron que los síntomas que presentó el paciente correspondían a una reacción adversa a la olanzapina.

Una vez el paciente se encuentra estable hemodinámicamente, es trasladado a la Unidad de Salud Mental, para continuar el manejo de su trastorno psiquiátrico. Se hace diagnóstico de esquizofrenia paranoide (criterios DSM IV-TR). Se realiza una tomografía axial computarizada (TAC), la cual es reportada como normal, y se inicia tratamiento con haloperidol 7,5 mg/día y lorazepam 2 mg cada 8 horas. El paciente no presenta nuevos episodios de hipotensión ni trastornos del ritmo cardíaco. Cinco días después de su ingreso el paciente y su familia solicitan alta voluntaria, a pesar de que persistían algunos síntomas psicóticos. En acuerdo con el equipo médico tratante, se inicia tratamiento por clínica diurna, sale con haloperidol 5 mg y difenhidramina 75 mg en la noche.

Discusión

Este es un paciente joven, con cuadro que cumple criterios para una esquizofrenia paranoide según el DSM IV-TR (8), sin antecedentes patológicos, ni de uso de neurolépticos u otros psicofármacos, o reacciones adversas a medicamentos, y quien luego de una dosis única de olanzapina 10 mg vía oral presenta un cuadro de hipotensión y bradicardia, que requirió manejo en el servicio de urgencias con infusión de líquidos intravenosos y atropina, con recuperación adecuada de su sintomatología.

El inserto elaborado por el propio fabricante del medicamento advierte que la olanzapina puede producir hipotensión ortostática, mareo, bradicardia y, en algunos casos, síncope, en especial, pero no exclusivamente, cuando se usa por vía intramuscular. Por esta razón recomienda que para minimizar estos efectos se inicie con una dosis de 5 mg/día, por vía oral (9). En este paciente se inició con 10 mg.

Pese a lo anterior, la búsqueda en la literatura médica en PUBMED y MEDLINE durante los últimos 10 años, utilizando la estrategia que se describe a continuación, sólo arrojó un caso de hipotensión o bradiarritmias asociadas a la administración de olanzapina vía oral como única medicación, en una mujer joven y sin patologías previas(7).

Para la búsqueda de la literatura se utilizaron los siguientes términos: (“olanzapine”[Substance Name] OR “olanzapine”[All Fields]) AND (“cardiovascular system”[MeSH Terms] OR (“cardiovascular”[All Fields] AND “system”[All Fields]) OR “cardiovascular system”[All Fields] OR “cardiovascular”[All Fields]) AND effects [All Fields].

((“olanzapine”[Substance Name] OR “olanzapine”[All Fields]) AND (“cardiovascular system”[MeSH Terms] OR (“cardiovascular”[All Fields] AND “system”[All Fields]) OR “cardiovascular system”[All Fields] OR “cardiovascular”[All Fields]) AND effects [All Fields]) AND (“hypotension”[MeSH Terms] OR “hypotension”[All Fields]).

(“olanzapine”[Substance Name] OR “olanzapine”[All Fields]) AND (“hypotension”[MeSH Terms] OR “hypotension”[All Fields]) AND (“bradycardia”[MeSH Terms] OR “bradycardia”[All Fields]).

Un mayor número de eventos de hipotensión y bradiarritmias se han visto asociados a la administración de olanzapina junto a medicamentos como benzodiazepinas (especialmente, cuando se aplican por vía intramuscular), otros antipsicóticos e hipotensores, entre otros. Además, se han visto dichos eventos más a menudo en personas de edad avanzada, que tienen antecedentes de problemas cardiovasculares y toman otros medicamentos (10,11).

Si bien los antipsicóticos se han asociado a un efecto inotrópico negativo, disminución del gasto cardiaco y de la presión arterial, y prolongación del intervalo QT —efectos que, probablemente, expliquen algunas de las muertes súbitas producidas por estos medicamentos—, la olanzapina tiene un reporte muy bajo de dichos efectos adversos comparado con otros antipsicóticos atípicos (12).

Una hipótesis para explicar el bajo número de casos es que este medicamento tiene una menor afinidad por los receptores alfa 1 y una actividad inhibitoria muy baja sobre el canal de potasio HERG, el cual se asocia a prolongación del QT. Así pues, probablemente, los pocos casos que se presentan de alteraciones cardiovasculares, como los del paciente objeto de estudio, tengan

que ver con una susceptibilidad individual o problemas cardíacos previos (13).

Conclusiones

Si bien la hipotensión postural, los trastornos del ritmo cardíaco y los síncope son efectos adversos que pueden presentarse con anti-psicóticos como la olanzapina, este sería el segundo caso reportado en la literatura de hipotensión y bradicardia severa causado por una única dosis de 10 mg de olanzapina en administración oral, en un paciente joven, sin patología cardiovascular, ni antecedentes de tomar otros medicamentos. Es probable que en este caso la aparición de esos efectos tenga que ver con una susceptibilidad individual.

A pesar de la baja incidencia de este tipo de eventos adversos, es esencial tenerlos en mente al momento de instaurar el tratamiento con olanzapina por vía oral, ya que en muchos casos el inicio de éste se hace de manera ambulatoria, y la posibilidad de intervención en caso de una hipotensión o una bradicardia severa sería limitada, y, por tanto, pondría en riesgo la vida del paciente. Además, es importante tener en cuenta las posibles interacciones medicamentosas más usadas en la práctica clínica psiquiátrica, tales como el uso concomitante de benzodiazepinas, betabloqueadores u otros medicamentos hipotensores o capaces de producir bradicardia;

especialmente, en pacientes de edad avanzada.

Referencias

1. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 3^a ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
2. Bhana N, Foster RH, Olney R, et al. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs*. 2001;61:111-61.
3. Zacher JL, Roche-Desilets J. Hypotension secondary to the combination of intramuscular olanzapine and intramuscular lorazepam. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1614-5.
4. Chen CC, Tsai JH, Yang P, et al. Bradyarrhythmic shock associated with olanzapine. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007;41:89.
5. Lee TW, Tsai SJ, Hwang JP. Severe cardiovascular side effects of olanzapine in an elderly patient: case report. *Int J Psychiatry Med*. 2003;33:399-401.
6. Joye F, Orrillard M, Marion F, et al. [Severe intoxication probably from olanzapine (Zyprexa). Beneficial effect of glucagon]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1999;18:686-90. French.
7. Markowitz JS, DeVane CL, Boulton DW, et al. Hypotension and bradycardia in a healthy volunteer following a single 5 mg dose of olanzapine. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:104-6.
8. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4a ed. Washington, DC: APA; 1994.
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2009 [Citado: 15 octubre 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM191898.pdf>.
10. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23:3-14.

11. Berg JE, Slatve K, Bjorland S, et al. An unexpected reaction to treatment with benzodiazepines and olanzapine in a woman with a manic condition. *Clin Neuropsychiatry J Treat Eval.* 2009;6:35-8.
12. Drici MD, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:882-90.
13. Pacher P, Kecskeméti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Curr Pharm Des.* 2004;10:2463-75.

Conflictos de Interés: Los autores manifiestan que no tienen conflictos de interés en este artículo.

Recibido para evaluación: 26 de noviembre del 2010

Aceptado para publicación: 15 de enero del 2011

Correspondencia
Juliana M. Velásquez
Universidad Nacional de Colombia
Ciudad Universitaria
Bogotá, Colombia
julyvela@hotmail.com