

Tromboembolismo pulmonar como posible reacción adversa a Quetiapina Reporte de caso

Pulmonary thromboembolism as a possible adverse reaction to Quetiapine Case report

Edgardo Lasso Díaz ^a, Diana Marcela Pava Garzon^b, Ariel Flores Rueda ^c

^a Médico especialista en Medicina Legal- Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Panamá, ciudad de Panamá.

^b Médico MSc en Toxicología- Bogotá, Colombia.

^c Médico residente de Medicina Legal- Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Panamá, ciudad de Panamá.

Correspondencia: Dr. Edgardo Lasso Díaz— edgard72@gmail.com

Recibido: 06-06-2022

Aceptado: 22-08-2022

Resumen

Algunos estudios sugieren que existe una relación entre el uso de antipsicóticos y el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y embolia pulmonar (EP). Sin embargo, los resultados siguen sin ser concluyentes. Se trata del caso de un Masculino de 23 años con antecedentes de Esquizofrenia y Depresión tratado quetiapina 800 mg, el cual es encontrado muerto en la cama de un hotel. En la necropsia sin lesiones traumáticas visibles, hallazgos histológicos de tromboembolismo pulmonar masivo con infartos pulmonares secundarios. Laboratorio de Toxicología detectó la presencia de quetiapina, no se detectó alcohol o drogas de abusos. Mediante el Algoritmo De Karch & Lasagna Modificado el tromboembolismo pulmonar fue una reacción adversa con una probabilidad de relación causal posible.

Se han informado muchos casos de muerte súbita causada por EP con la exposición a antipsicóticos, pero la relación de su uso y el riesgo de TEV y EP sigue siendo controvertida.

Palabras clave

Tromboembolismo Pulmonar, antipsicóticos, quetiapina, reacción adversa.

Fuente: DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud)

Abstract

Some studies suggest a relationship between antipsychotic use and the risk of venous thromboembolism (VTE) and pulmonary embolism (PE). However, the results remain inconclusive. This is the case of a 23-year-old male with a history of schizophrenia and depression treated with quetiapine 800 mg, who was found dead in a hotel bed. At necropsy with no visible traumatic lesions, histological findings of massive pulmonary thromboembolism with secondary pulmonary infarcts. Toxicology laboratory detected the

presence of quetiapine, no alcohol or drugs of abuse were detected. Using the Modified Karch & Lasagna Algorithm, pulmonary thromboembolism was an adverse reaction with a probable causal relationship. Many cases of sudden death caused by PE have been reported with exposure to antipsychotics, but the relationship of their use and the risk of VTE and PE remains controversial.

Key words

Pulmonary thromboembolism, antipsychotics, quetiapine, adverse reaction.

Source: MeSH (Medical Subject Headings)

Introducción

Los agentes antipsicóticos (APS) son fármacos de uso generalizado para tratar los síntomas psicóticos y otros síntomas de la esquizofrenia. Algunos estudios sugirieron que existe una relación entre el uso de APS y el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y embolia pulmonar (EP). Sin embargo, los resultados siguen sin ser concluyentes.¹ Dado que el uso de APS está generalizado, se debe considerar la seguridad de APS.

Se han informado muchos casos de muerte súbita causada por EP relacionados con la exposición a APS, pero la relación de su uso y el riesgo de TEV y EP sigue siendo controvertida. Un primer estudio de Walker et al. en 1997, mostró que la exposición actual a la clozapina se relacionaba con un aumento de cinco veces en el riesgo de EP fatal en comparación con la exposición anterior a la clozapina. Para identificar el riesgo exacto de TEV y EP en los usuarios de APS, un metanálisis de siete estudios de casos y controles indicó que el riesgo de TEV aumentó 2,39 veces en los usuarios de APS.¹

Los propios trastornos psiquiátricos y antipsicóticos convencionales se han asociado en varios estudios iniciales con el tromboembolismo venoso, el cual parece ser mayor durante los primeros meses de tratamiento². En comparación con la población general, el riesgo de TVP y EP es relativamente mayor entre los pacientes con esquizofrenia.³

El aumento del riesgo puede ser el resultado de sedación inducida por fármacos, obesidad, hiperleptinemia, anticuerpos antifosfolípidos y aumento de la actividad en el sistema de coagulación.⁴ Durante los últimos años, estudios adicionales e informes de casos sugirieron un aumento del riesgo de tromboembolismo en pacientes que usa antipsicóticos.⁵

Un metaanálisis del 2011 sugiere que los antipsicóticos son un factor de riesgo de TEV. Además, recomienda estudios adicionales en grandes cohortes para validar los hallazgos. Los análisis futuros deben estudiar las posibles modificaciones del efecto por diferentes dosis y duraciones de la exposición a los antipsicóticos en diferentes poblaciones.⁶

Presentación de caso

Masculino de 23 años de 85 kg y una estatura de 182 cm. con antecedentes de Esquizofrenia Paranoide, Depresión y dos intentos de autoeliminación en el 2020. Desde noviembre de 2020 toma quetiapina 800 mg. Desde fecha no documentada fue medicado con fluoxetina 20 mg, una tableta en la mañana y media tableta en la noche y Levomepromazina 25 mg cada 24 horas en la noche. La Madre manifestó: “Mi hijo tomaba quetiapina 800mg desde hace 6 a 8 meses. Comenta que la fluoxetina y la levomepromazina se la habían suspendido en diciembre de 2020”.

Dos días después de haber salido de su casa, es encontrado sin vida en la habitación de un hotel. El mismo mantenía vómito seco en la parte de la cara, pero aparte de ello ningún signo visible de violencia y no fueron hallados los medicamentos. Al momento de realizar la necropsia solo se contaba con esta información.

El abogado de la familia manifestó: “el 7 de julio de 2021 el fallecido salió de la casa solo con sus medicamentos en su vehículo para llevar el carro a cambiar unas bocinas, aproximadamente a las 5:00pm y no regresó. Además, indica que mantuvo una discusión con la novia ese mismo día y que vivía con su mamá. En el hotel le comentaron que había reservado dos noches, que estaba solo y que el tercer día al ver que no aparecía fueron al cuarto y lo hallaron.”

Hallazgos de la necropsia

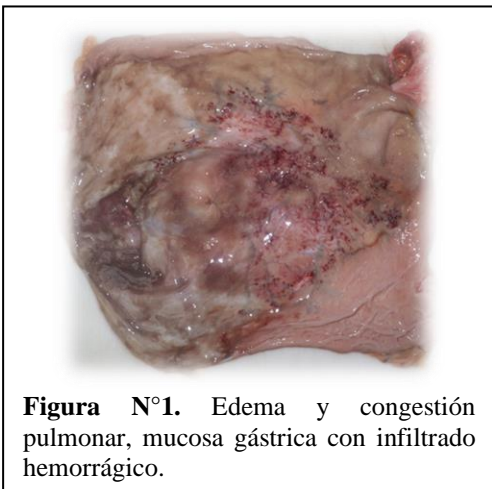


Figura N°1. Edema y congestión pulmonar, mucosa gástrica con infiltrado hemorrágico.

Examen Externo

Material verde-chocolate en el rostro y cianosis periférica.

Examen Interno

Edema cerebral, corazón con áreas oscuras, pulmones con edema y congestión, mucosa gástrica con infiltrado hemorrágico (*Figura N°1*).

Informe de Histopatología

Se reportó congestión en el encéfalo, hígado y mucosa gástrica. Hallazgos histológicos de trombo embolismo pulmonar masivo con infartos pulmonares secundarios”.

Laboratorio de Toxicología

Se enviaron fluidos biológicos para Identificación, confirmación y cuantificación de etanol, por cromatografía de gas con detector de ionización de flama acoplado a una unidad de Head Space (GC-FID/HEAD SPACE), drogas de abuso, sedantes y medicamentos por cromatografía de gases con detector selectivo de masas (CG/MS) y Prueba de inmunoensayo con tecnología Fotométrica (ARCHITECT). Se realizó confirmación de drogas de abuso, sedantes y medicamentos por cromatografía líquida con detector

selectivo de masas y tiempo de vuelo (LC/MS/QTOF), reportando la presencia de quetiapina, 7-hidroxiquetiapina y amisulprida. No se detectó alcohol o drogas de abusos.

Algoritmo de Karch & Lasagna modificado

De acuerdo con el resultado de la evaluación mediante este Algoritmo, el tromboembolismo pulmonar fue una reacción adversa con una probabilidad de **relación causal posible** (Certificado por el Centro de Farmacovigilancia de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas de Panamá), debido a:

1. Muestra una relación temporal razonable tras la administración del fármaco sospechoso: la tromboembolia pulmonar apareció aproximadamente 8 meses después del inicio de la terapia con quetiapina.
2. Sigue un patrón de respuesta conocido relacionado al fármaco sospechoso: Se ha notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV), incluido embolia pulmonar (EP) mortal, con fármacos antipsicóticos, incluido quetiapina, en reporte de casos y/o estudios observacionales⁸.
3. Existencia de posibles causas alternativas al fármaco sospechoso: Se consideró como posible causa alternativa, la administración de levomepromazina un antipsicótico típico derivado de fenotiacinas, del cual también se han reportado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo embolismo pulmonar fatal.^{9,10,11}
4. Existencia de posibles factores contribuyentes en la aparición de la reacción adversa: Se consideró como posible factor contribuyente, la dosis de quetiapina utilizada (dosis máxima recomendada de 800 mg), dado que tal como describe Liu, Y. et al. 2021, tanto las dosis altas como bajas se asocian a un incremento en el riesgo de TEV. Sin embargo, según los valores de OR, el riesgo de TEV sería casi el doble cuando se administran dosis altas de antipsicóticos en comparación a las dosis bajas (OR para dosis altas: 1.86 y OR para dosis bajas: 1.45).¹

Conclusiones

La muerte ocurrió por las complicaciones que ocasionó la oclusión en la arteria pulmonar (trombo-masivo) en órganos vitales como el pulmón y el corazón. El evento (Tromboembolismo pulmonar) presenta una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento, podría ser explicado por la enfermedad base (esquizofrenia) u otro medicamento.

Se necesitan más estudios para dilucidar aún más este efecto adverso, en particular para determinar la tasa de incidencia, los posibles factores predisponentes y los mecanismos biológicos involucrados.

Referencias bibliográficas

1. Liu Y et al. Current antipsychotic agent use and risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ther Adv

- Psychopharmacol. 2021 Jan 14;11:2045125320982720. doi: 10.1177/2045125320982720. PMID: 33505665; PMCID: PMC7812411.
2. Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs*. 2002;16(11):765-76. doi: 10.2165/00023210-200216110-00005. PMID: 12383032.
 3. Hsu WY, Lane HY, Lin CL, Kao CH. A population-based cohort study on deep vein thrombosis and pulmonary embolism among schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2015 Mar;162(1-3):248-52. [DOI 10.1016/j.schres.2015.01.012] [Consulta: 05/10/2015]
 4. Skokou M, Gourzis P. Pulmonary embolism related to amisulpride treatment: a case report. *Case Rep Psychiatry*. 2013;2013:718950. doi: 10.1155/2013/718950. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23533901; PMCID: PMC3600277.
 5. Hang R, Dong L, Shao F, Tan X, Ying K. Antipsychotics and venous thromboembolism risk: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Jul;44(5):183-8. [DOI 10.1055/s-0031-1280814] [Consulta: 24/04/2015].
 6. Zhang R, Dong L, Shao F, Tan X, Ying K. Antipsychotics and venous thromboembolism risk: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Jul;44(5):183-8. doi: 10.1055/s-0031-1280814. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21739416.
 7. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) España, [en Línea] <https://cima.aemps.es/cima/dochtmVft/1171220001FT> [consultado el 09/11/2021]
 8. Health Canadá [en línea] <https://pdf.hres.ca/dpd/pm/000604442.PDF> [consultado el 09/11/2021]
 9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), España, [en línea].<https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/32262/FT_32262.pdt>[Consultado: 09/11/2021]
 10. Health canada [en línea]< <https://pdf.hres.ca/dpd/pm/00042226.PDF>> [Consultado: 09/11/2021]
 11. Electronic Medicines Compendium (EMC) [en línea] < <https://www.medicines.org.uk/wemc/product/1428/smpc> > [Consultado: 09/11/2021]



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.