

Bloqueo auriculoventricular completo en paciente tratada con rivastigmina transcutánea

Julia Carranza-Urones¹, Ana Isabel Grocin-Vidaondo², Vanessa Vals-Casulá¹, Maia Bernad-Barcos¹, Ion Koldobika Iribar-Diéguez¹

¹Servicio de Urgencias, OSI Hospital Bidasoa, Hondarribia, Gipuzkoa, España

²Servicio de Medicina Interna, OSI Hospital Bidasoa, Hondarribia, Gipuzkoa, España

Recibido: 09/03/2021

Aceptado: 26/07/2021

En línea: 31/08/2021

Citar como: Carranza-Urones J, Grocin-Vidaondo AI, Vals-Casulá V, Bernad-Barcos M, Iribar-Diéguez IK. Bloqueo auriculoventricular completo en paciente tratada con rivastigmina transcutánea. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (ago); 6(2): 36-38. doi: 10.32818/reccmi.a6n2a13.

Cite this as: Carranza-Urones J, Grocin-Vidaondo AI, Vals-Casulá V, Bernad-Barcos M, Iribar-Diéguez IK. Complete atrial ventricular block in a patient treated with transcutaneous rivastigmine. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Aug); 6(2): 36-38. doi: 10.32818/reccmi.a6n2a13.

Autor para correspondencia: Ion Koldobika Iribar-Diéguez. ionkiriibar@yahoo.es

Palabras clave

- Rivastigmina
- Bloqueo auriculoventricular
- Efectos adversos

Resumen

Usar fármacos con múltiples efectos secundarios e interacciones medicamentosas posibles es muy común en una población cada vez más envejecida y polimedificada. Esto pasa con la rivastigmina, utilizada como tratamiento de la demencia. Entre sus posibles efectos secundarios encontramos alteraciones graves del ritmo cardíaco. El antídoto es la atropina, pero ocasionalmente el paciente precisa de la implantación de un marcapasos porque los efectos persisten. Por ello, preventivamente, antes de iniciar un tratamiento con este tipo de fármacos, es imprescindible realizar un electrocardiograma al paciente y, en caso de existir trastornos del ritmo o de la conducción, valorar el riesgo/beneficio del mismo.

Keywords

- Rivastigmine
- Atrial ventricular block
- Adverse effects

Abstract

The use of drugs with the potential of causing multiple side effects and interactions is very common among our ageing and polymedicated population. Rivastigmine, used for dementia, can produce various adverse reactions, including severe cardiac arrhythmias due to reduced acetylcholine metabolism. These can be antagonized with atropine but sometimes pacemaker implantation may become necessary due to the long duration of the drug's effect. Therefore, before prescribing acetylcholine inhibitors, it is essential to rule out pre-existing cardiac conduction disorders in the patient and, in the event of any rhythm or cardiac conduction disorders, perform an electrocardiogram, and assess the risk/benefit of the treatment.

Puntos destacados

- Este caso destaca la importancia de reconocer los posibles efectos secundarios cardíacos secundarios al uso o la intoxicación por medicamentos anticolinesterásicos.
- La realización de un electrocardiograma debe ser mandatorio antes de la prescripción de los anticolinesterásicos y durante su seguimiento.

Este es el caso de la rivastigmina, que forma parte del grupo de medicamentos inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEi) y, junto con el donepezilo y la galantamina, se indica para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer (EA) y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson^{2,3}.

Entre los posibles efectos secundarios de los AChEi, como grupo, se describe la posibilidad de sufrir alteraciones del ritmo cardíaco^{2,4}.

Introducción

Nuestra sociedad cada vez más envejecida implica una mayor incidencia de enfermedades degenerativas, una mayor tasa de población polimedificada para intentar mantener la funcionalidad de estos pacientes con patologías crónicas, y el consiguiente riesgo de sufrir interacciones medicamentosas y efectos secundarios (RAM)¹.

Caso clínico

Antecedentes y enfermedad actual

Paciente de 89 años, con antecedentes de HTA, y EA de 8 años de evolución, en tratamiento con valsartan/hidroclorotiazida y rivastigmina transdérmica 9,5 miligramos (mg) / 24 horas.

Consulta por náuseas, vómitos y episodios de mareo, con movimientos anormales de cabeza y extremidad superior derecha (ESD). Hemodinámicamente está estable en el momento de la atención, con Glasgow 15 y orientada. La exploración general es normal y la neurológica, sin focalidad.

Pruebas complementarias

En el electrocardiograma (ECG) inicial apreciamos un ritmo sinusal a 77 latidos por minuto (lpm) con bloqueo auriculoventricular (BAV) de primer grado, bloqueo de rama derecha y hemibloqueo anterior izquierdo (bloqueo trifascicular) preexistente al tratamiento con rivastigmina (Figura 1). Solicitamos tomografía axial computerizada craneal (por sospecha de crisis comiciales) con resultado normal y analítica sanguínea sin alteraciones.

Evolución

Estando monitorizada objetivamos una pausa prolongada en el ECG con ritmo de escape lento (Figura 2) coincidiendo con pérdida de conciencia y movimientos clónicos de cabeza y ESD. Tras el episodio, la paciente presenta amnesia y salivación, náuseas, malestar y, finalmente, vómitos. Ante la sospecha de una intoxicación por rivastigmina retiramos el parche, y administramos atropina en bolos intravenosos (IV) hasta una cantidad total de 4 mg.

A pesar de la respuesta favorable de cada episodio a la administración de atropina, las crisis de pérdida de conciencia, convulsión y pausa en el ECG seguidas de vómitos se hacen cada vez más frecuentes, e incluso se acompañan ocasionalmente de taquicardias ventriculares polimórficas o torsades de pointes no sostenidas (Figura 3), motivo por el que se decide implantar un marcapasos externo y derivar a la paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de nuestro hospital de referencia.

En la UCI se inicia tratamiento con dopamina y le colocan un marcapasos provisional a la espera de la eliminación completa de la rivastigmina. Ante la persistencia de las alteraciones clínicas y electrocardiográficas, se sustituye el marcapasos provisional por uno bicameral DDD definitivo.

Diagnóstico

Bloqueo auriculoventricular completo por rivastigmina transcutánea.

Discusión

La rivastigmina es un fármaco AChEi utilizado en el tratamiento de la EA y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson². Además, la guía NICE 2018 incluye su uso en la demencia con cuerpos de Lewy³.

Entre las posibles RAM de los AChEi se describen: efectos frecuentes ($\geq 1/10$); muy frecuentes (entre $\geq 1/100$ a $< 1/10$), con náuseas, vómitos, o dolor abdominal (como en nuestra paciente), además de mareos o síncope; y muy poco frecuentes ($< 1/10.000$), como alteraciones cardiológicas tipo bradicardia, alargamiento del intervalo QT, *torsades de pointes* o bloqueos en la conducción^{2,4,5}.

A pesar de tratarse de unas RAM de grupo, parece que no se dan con la misma frecuencia en todos los fármacos: son más habituales con el donepezilo y menos, con la rivastigmina⁴. Por lo tanto, se podría considerar la rivastigmina como más segura, aunque, no se dejan de describir casos de alteraciones del ritmo cardíaco asociados a su uso desde que, por primera vez, lo describió Walsh en 2002⁶.

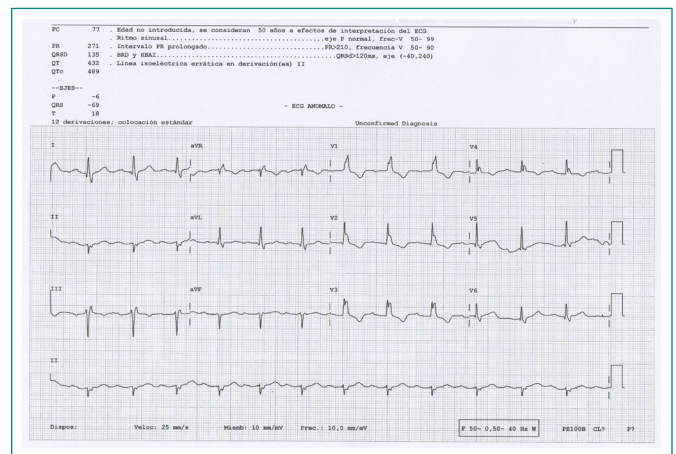


Figura 1. ECG: ritmo sinusal a 77 latidos por minuto, bloqueo auriculoventricular grado 1, bloqueo de rama derecha, y hemibloqueo anterior izquierdo.

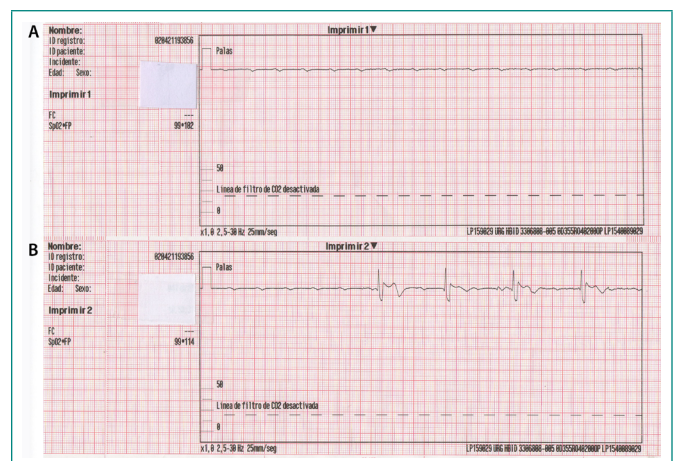


Figura 2. Registro ECG de monitor desfibrilador: A) bloqueo auriculoventricular completo y B) ritmo de escape ventricular a 40 latidos por minuto.

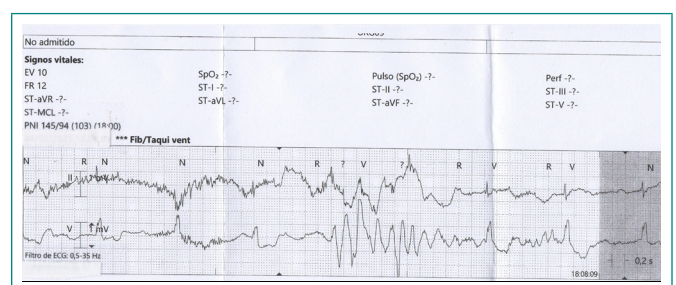


Figura 3. Registro ECG de monitor: taquicardia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*) no sostenida.

Asimismo, podemos observar que estas RAM (excluidas las causadas por intoxicaciones) son dosis dependientes²: más comunes al inicio del tratamiento, con los aumentos de dosis, o al reiniciar la administración tras un período de pausa^{2,4,5}; aunque también se describen casos esporádicos, y otros tras tiempo con dosificación estable, en los que habría que investigar la posible presencia de circunstancias intercurrentes^{2,4,5,7}.

Entre las diferentes presentaciones de la rivastigmina, se describe la posibilidad de sufrir RAM arrítmicas tanto con la presentación oral como con la transdérmica².

Entre las concomitancias o interacciones que pueden favorecer la aparición de alteraciones del ritmo cardíaco se encuentran: la presencia de patologías cardíacas (estructurales o arritmicas) previas o sobrevenidas, y la interacción con medicamentos bradicardizantes (beta bloqueantes, antiarrítmicos de clase III, calcioantagonistas, digitálicos) o con aquellos que pueden prolongar el segmento QT (como, los antipsicóticos, benzamidas, haloperidol, citalopram, o quinolonas)^{2,4,5}.

Está claro que el diagnóstico de una RAM se debe sospechar. Así, cuando la situación clínica se presenta tras tiempo con el tratamiento sospechoso, cabe la duda de si realmente es una RAM, una intoxicación, o si el uso del medicamento es solo una circunstancia concomitante a la alteración cardíaca.

La única forma de discernir una intoxicación por rivastigmina es determinar el nivel de colinesterasa plasmática, que estaría descendida en ese caso. Sin embargo, en nuestro medio, no disponemos de esta determinación urgente. Por este motivo, y porque los síntomas cardiológicos pueden resolverse al retirar el tratamiento con rivastigmina o ser permanentes⁷, el manejo urgente será el mismo en ambos casos.

Ante pacientes con síntomas sospechosos relacionados con el uso de rivastigmina hay que: 1) retirar el medicamento, 2) tratar con atropina² a dosis de 2 mg IV (o por vía intramuscular) repetibles cada 5-10 minutos hasta la desaparición de los síntomas, y 3) establecer un tratamiento de soporte con aminas y/o marcapasos provisional para mantener el gasto cardíaco mientras desaparece el medicamento del organismo. La inhibición de la colinesterasa persiste 10-12 horas y la recuperación de los efectos secundarios 24 horas⁷.

Tras este período, si no se recupera la actividad eléctrica cardíaca, ya sea porque las alteraciones electrocardiográficas secundarias a la posible RAM o la intoxicación se han hecho persistentes o porque el uso de la rivastigmina era solo concomitante a la alteración de la conducción cardíaca, hay que proceder a implantar un marcapasos definitivo⁷, como sucedió en nuestro caso.

En esta paciente, tratada desde hace 8 años con rivastigmina, sin poder determinar los niveles de colinesterasa y visto el caso desde la perspectiva del tiempo, se nos plantea la disyuntiva de si mantener nuestra hipótesis inicial de tratarse de una intoxicación, en la que las alteraciones ECG se han hecho persistentes; o, por el contrario, si estas son concomitantes al uso del medicamento.

Encontramos elementos a favor y también en contra de que, efectivamente, se trate de una RAM por intoxicación. A favor de esta hipótesis: el hecho de que sea una complicación descrita tanto en ficha técnica como en la literatura, la presencia de síntomas muscarínicos (inexistentes hasta el momento) o la respuesta favorable de cada crisis a la administración de atropina. En contra de esta hipótesis: la paciente lleva mucho tiempo con esta medicación sin que se haya producido recientemente un aumento de dosis ni un reinicio de su administración tras pausa alguna, el hecho de que el período de estabilidad clínica entre crisis sea cada vez más corto (en lugar de ser más largo, como sería esperable en respuesta a la administración de atropina) o la persistencia

de las alteraciones clínicas y electrocardiográficas tras dejar pasar el período de eliminación de la rivastigmina del organismo.

Refiriéndonos a la mayor seguridad cardiológica que otorga el tratamiento con rivastigmina^{4,5,8}, tenemos que observar que, en ocasiones, esta se ha valorado excluyendo previamente de los estudios a pacientes con factores de riesgo de sufrir arritmias. No obstante, como hemos visto, la realidad apunta a que estos tratamientos no se utilizan habitualmente en pacientes jóvenes y sanos, si no sobre todo en pacientes ancianos (factor de riesgo inalterable) con multimorbilidad y polimedicados.

Conclusiones

Antes de iniciar un tratamiento con este tipo de fármacos, es imprescindible valorar el riesgo/ beneficio realizando un ECG al paciente para evaluar la presencia de trastornos del ritmo o de la conducción, y, al mismo tiempo, detectar la prescripción de posibles medicamentos con los que pueda interaccionar. Y puesto que estas circunstancias pueden sobrevenir durante el tratamiento, también es recomendable hacer un seguimiento regular con una monitorización ECG periódica^{2,4,8}.

Bibliografía

1. Hernández-Rodríguez MÁ, Sempere-Verdú E, Vicens-Caldentey C, González-Rubio F, Miguel-García F, Palop-Larrea V, et al. Drug Prescription Profiles in Patients with Polypharmacy in Spain: A Large-Scale Pharmacoepidemiologic Study Using Real-World Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(9): 4754. doi: 10.3390/ijerph18094754.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA [On line]. Accesible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html> (último acceso: 17 de febrero de 2021).
3. Pink J, O'Brien J, Robinson L, Longson D. Dementia: Assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2018; 361: k2438. doi: 10.1136/bmj.k2438.
4. Malone K, Hancox JC. QT interval prolongation and Torsades de Pointes with donepezil, rivastigmine and galantamine. *Ther Adv Drug Saf*. 2020; 11: 2042098620942416. doi: 10.1177/2042098620942416.
5. Alonge O, Iqbal FM, Cifonelli E. Collapse in the elderly: rivastigmine-induced heart block and a literature review of the pharmacology of acetylcholinesterase inhibitors used in Alzheimer's disease. *BMJ Case Rep*. 2018; 2018: bcr2018224597. doi: 10.1136/bcr-2018-224597.
6. Walsh E, Dourish J. Prolonged QT interval with rivastigmine. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: 466. doi: 10.1192/bjp.180.5.466-a.
7. Juanena C, Pose D, Sosa G, Pose F, Balzani M, Senattore V. Toxicidad cardiovascular por parches transdérmicos de rivastigmina. A propósito de dos casos clínicos. *Rev Urug Cardiol* 2019; 34:296-300. Accesible en: https://www.suc.org.uy/revista/v34n3/pdf/rcv34n3_15.pdf (último acceso: 26 de julio 2021).