

Toxicidad cardiovascular por parches transdérmicos de rivastigmina. A propósito de dos casos clínicos

Resumen

La rivastigmina, fármaco anticolinesterásico, mejora la neurotransmisión colinérgica y es utilizado en el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson. En el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico se han registrado casos de intoxicación por el uso de parches transdérmicos de rivastigmina, los cuales han aumentado en número en el último tiempo. Presentamos dos casos clínicos de intoxicación aguda por parches transdérmicos de rivastigmina en los que se constataron arritmias cardíacas graves, asociando un descenso de colinesterasa plasmática. Se destacan los riesgos del uso de esta medicación con el fin de estar atentos a los primeros síntomas de intoxicación, poder actuar en forma oportuna y prevenir nuevos eventos.

Palabras clave: RIVASTIGMINA
ARRITMIAS CARDÍACAS
COLINESTERASAS

Cardiovascular toxicity by rivastigmine transdermal patches. Two case report

Summary

Rivastigmine, an anticholinesterase drug, improves cholinergic neurotransmission and is used in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's diseases. In the Center for Information and Toxicological Advice there have been cases of intoxication due to the use of transdermal rivastigmine patches, which have increased in recent times. We present two clinical cases of acute intoxication by transdermal patches of rivastigmine in which serious cardiac arrhythmias were found, associating a decrease in plasma cholinesterase. The risks of the use of this medication are highlighted in order to be attentive to the first symptoms of intoxication, to be able to act timely and to prevent new events.

Key words: RIVASTIGMINE
ARRHYTHMIAS, CARDIAC
CHOLINESTERASES

Toxicidade cardiovascular por adesivos transdérmicos de rivastigmina. Relato de dois casos

Resumo

A rivastigmina, um anticolinesterásico, melhora a neurotransmissão colinérgica e é usada no tratamento das doenças de Alzheimer e Parkinson. No Centro de Informação e Conselhos Toxicológicos, houve casos de intoxicação devido ao uso de adesivos transdérmicos de rivastigmina, que aumentaram nos últimos tempos. Se apresentam dois relatos de caso de intoxicação aguda por adesivos transdérmicos de rivastigmina. Em ambos os casos, foram encontradas arritmias cardíacas graves, associando uma diminuição na colinesterase plasmática. Os riscos do uso desse medicamento são destacados para estar atento aos primeiros sintomas de intoxicação, para poder atuar de forma oportuna e prevenir novos eventos.

Palavras chave: RIVASTIGMINA
ARRITMIAS CARDÍACAS
COLINESTERASES

Sra. Editora:

Introducción

La rivastigmina es un fármaco perteneciente al grupo de los anticolinesterásicos. Posee una estructura fenil-carbamato y es un inhibidor pseudoirreversible de las enzimas acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa a nivel del sistema nervioso central (SNC)⁽¹⁾. La enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson son patologías neurodegenerativas cada vez más frecuentes debido al aumento en la expectativa de vida y son causa de demencia en el adulto mayor. Estas patologías se asocian a la pérdida de neuronas colinérgicas en regiones del encéfalo relacionadas con aspectos de la memoria, existiendo una relación directa entre la disminución de la actividad colinérgica y el deterioro cognitivo⁽²⁾. Diversos estudios muestran que los países en vías de desarrollo actualmente tienen una frecuencia más elevada de demencias comparados con los países desarrollados^(2,3). América Latina ocupa el segundo lugar y Uruguay es el país más envejecido del continente⁽²⁾.

La rivastigmina retrasa la degradación de la acetilcolina liberada y mejora la neurotransmisión colinérgica; es por esto que se indica en enfermedad de Alzheimer, Parkinson y en el deterioro cognitivo leve (DCL)⁽³⁾. En los últimos años, en nuestro país, los parches de rivastigmina (PTR) están siendo indicados con más frecuencia en pacientes adultos mayores⁽²⁾.

Durante el tratamiento con rivastigmina por vía oral se describen efectos adversos gastrointestinales frecuentes; la absorción cutánea a través de los PTR disminuye la frecuencia de estos efectos, lo que justifica su uso^(3,4). Estos proporcionan concentraciones plasmáticas menores que se mantienen durante 24 horas, lo que se vincula con mayor tolerabilidad dada la disminución de efectos adversos gastrointestinales, permitiendo a los pacientes recibir una dosis terapéutica más elevada⁽³⁾. Sin embargo, su uso debe iniciarse con la menor dosis posible (5 cm² equivalentes a 4,6 mg cada 24 horas), para luego ir titulando la dosis según tolerancia, evitando la aparición de síntomas de intoxicación^(2,3). El aumento de la acetilcolina en la hendidura sináptica es responsable de la aparición de síntomas muscarínicos y nicotínicos en la intoxicación por rivastigmina que se asemejan a aquellos de la intoxicación por plaguicidas organofosforados y carbamatos⁽⁵⁻⁷⁾. Los más frecuentemente reportados incluyen: náuseas, vómitos, mareos, astenia, diarrea, dolor abdominal, pérdida del apetito, pérdida de peso, insomnio, síncope y bradicardia, siendo infrecuentes los de origen cardíaco^(5,6).

Existen pocos reportes de toxicidad cardiovascular por rivastigmina. Los casos graves se asocian a síncope, bradicardia y bloqueos auriculoventriculares (BAV)⁽⁴⁻⁷⁾. En estos se describe la necesidad de utilizar marcapasos (MP) externo o definitivo, o ambos^(6,7). Un estudio reciente sobre adultos mayores tratados con anticolinesterásicos concluye que estos aumentan el riesgo de síncope, bradicardia y fracturas por caídas⁽⁶⁾. El Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) de Uruguay ha registrado casos de intoxicación por el uso de PTR con más frecuencia en el último año.

Se presentan dos casos clínicos de intoxicación aguda por PTR con toxicidad cardiovascular grave reportados al CIAT en el año 2017.

Casos clínicos

Se seleccionaron dos casos clínicos recibidos en el CIAT y asistidos en la Asociación Médica de San José en el período descrito.

Caso 1

Paciente de 73 años, sexo femenino, DCL, tratada con PTR de 15 mg. Refiere aumento de la dosis en la última semana, cuando comienza con astenia, mareos, dolor abdominal y diarrea. Al ingreso: síncope. Electrocardiograma (ECG): ritmo sinusal de 75 cpm, intervalo QT corregido 452 ms, BAV de primer grado. En la evolución presenta dos nuevos episodios sincopales, alternando bradicardia sinusal de 30 cpm y BAV de segundo grado tipo 2:1 (figura 1). Se realiza masaje cardíaco externo (MCE), retomando ritmo sinusal de 70 cpm. Ingres a unidad de cuidados intensivos presentando dos nuevos episodios de síncope y bradicardia extrema. Desde el CIAT, se hace diagnóstico de intoxicación aguda grave por anticolinesterásico. Se retira de región escapular un PTR de 15 mg y se administra 1 mg de atropina intravenosa. Dosificación de colinesterasa plasmática al ingreso descendida: 2.420 UI/l (rango normal = 5.320 a 12.920 UI/l). Recupera valores normales a las 12 horas (figura 2). Alta, con buena evolución a las 24 horas.

Caso 2

Paciente de 78 años, sexo femenino, DCL, tres meses de tratamiento con PTR de 15 mg. Al ingreso: vómitos y diarrea de semanas de evolución, acentuándose en las últimas 24 horas, sudorosa, tendencia al sueño. Presión arterial: 140/80 mmHg, frecuencia cardíaca: 70 cpm. Estertores crepitantes en bases pulmonares, saturación de oxígeno: 89%. Durante la realización de ECG, presenta paro cardiorespiratorio en asistolia de 30 segundos de dura-

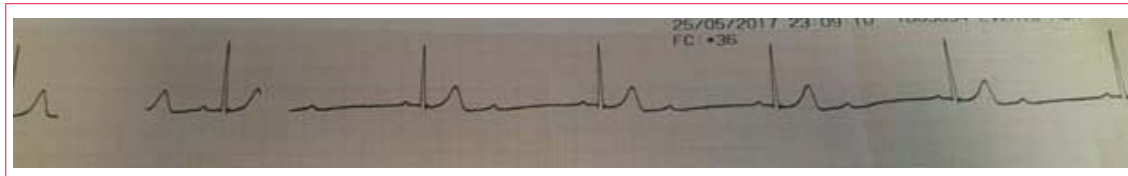


Figura 1. Bradicardia extrema de 30 cpm aproximadamente en contexto de bloqueo auriculoventricular 2:1.

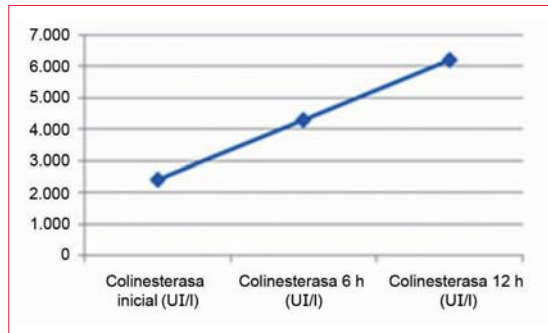


Figura 2. Evolución de colinesterasa plasmática (caso 1).

ción, retoma circulación espontánea posterior a MCE, agregando vómitos. Presenta inestabilidad eléctrica, taquiarritmias y bradiarritmias alternando con ritmo sinusal (bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, y fibrilación auricular) (figura 3) y síncope reiterados. Se coloca MP externo y luego de valoración por cardiólogo y electrofisiólogo se implanta MP definitivo. Se retira PTR, pero dada la buena evolución se otorga alta con PTR de 5 mg. Posteriormente consulta en el CIAT, comprobándose colinesterasa plasmática de 1.640 UI/l. Se indica suspensión de PTR. De la consulta con cardiólogo se destaca que la paciente presentó en todo momento ritmo propio, no habiéndose registrado actividad del MP.

Discusión

En los casos clínicos descritos la sintomatología presentada desde el inicio del tratamiento con PTR fue fundamentalmente muscarínica (síntomas digestivos); sin embargo, lo que motivó la consulta fueron síntomas poco frecuentes y graves en la intoxicación por anticolinesterásicos, como síncope y BAV. En ambos casos la gravedad de la toxicidad cardíaca derivó en implante de MP (transitorio en el caso 1 y

definitivo en el caso 2). La colinesterasa plasmática se mostró descendida en los dos casos, si bien en el primero fue posible la determinación durante el episodio agudo, en el segundo caso se realizó de forma tardía.

El diagnóstico de intoxicación por PTR se sospecha clínicamente y se confirma con el descenso de la enzima acetilcolinesterasa, que es el mejor biomarcador de efecto de un anticolinesterásico^(8,9). Pacientes en tratamiento con PTR que comienzan con síntomas muscarínicos de la esfera digestiva, o síntomas cardiovasculares como los descritos, deben hacer plantear precozmente el diagnóstico de intoxicación como en los casos presentados. En la intoxicación por rivastigmina con manifestaciones de toxicidad cardíaca grave la falta de diagnóstico precoz y tratamiento antidotico específico, como es la atropina, pueden conducir a implante de MP^(6,10,11), como sucedió en el caso 2.

Si bien la rivastigmina posee mayor efecto a nivel del SNC, la presencia de tono vagal aumentado en los pacientes con Alzheimer puede explicar la mayor frecuencia de síntomas cardiovasculares en esta población^(6,7). Se reportan con frecuencia situaciones de bradicardia, hipertensión o hipotensión, síncope y BAV durante el tratamiento con rivastigmina^(6,11).

La inhibición de las colinesterasas por la rivastigmina se da en forma reversible durante cuatro a seis horas, por esa razón su efecto es de corta duración⁽⁵⁾. Un reporte reciente observó la relación inversa entre la disminución de la concentración de rivastigmina y el aumento de la actividad de la butirilcolinesterasa durante el uso de PTR⁽⁸⁾. Asimismo, este estudio describe datos farmacocinéticos de los PTR; se evidenció que la inhibición de la enzima persistió durante 10 horas luego de retirar los parches, lo que sugiere que restos de rivastigmina pue-



Figura 3. Paro cardiorrespiratorio y respuesta a masaje cardíaco externo.

den permanecer en la piel a modo de reservorio⁽⁸⁾. Por lo tanto, en la intoxicación por rivastigmina las colinesterasas pueden disminuir en las primeras 12 horas, pero su recuperación es rápida; como se observó en el caso 1, con valores de colinesterasa normales en 12 horas^(5,6). En los casos reportados de intoxicación por el uso de PTR, la resolución completa del cuadro ocurre en 24 horas, lo que coincide con el primer caso clínico presentado. La atropina es el antídoto específico al actuar de forma competitiva con la acetilcolina. Debe ser administrada frente a la presencia de síntomas muscarínicos⁽⁶⁾.

Conclusiones

Si bien existen pocos casos reportados de toxicidad cardiovascular por PTR con datos de colinesterasa plasmática, la experiencia del CIAT en intoxicaciones por otros anticolinesterásicos (por ejemplo, plaguicidas organofosforados y carbamatos) permite predecir que el descenso de ésta podría utilizarse como biomarcador precoz de intoxicación y ser útil en el seguimiento del tratamiento con PTR.

Con el fin de evitar la intoxicación es importante iniciar el tratamiento con dosis bajas y aumentar progresivamente titulando la dosis. La aparición de efectos adversos que no mejoran con el descenso de la dosis es un criterio de discontinuación del tratamiento.

Teniendo en cuenta el aumento de la expectativa de vida y la alta prevalencia mundial de enfermedades demenciales, es imprescindible que los pacientes en tratamiento con rivastigmina tengan un seguimiento periódico que permita evaluar la aparición de efectos adversos y signos precoces de intoxicación. Mediante el análisis de los casos descritos se aporta evidencia para el diagnóstico oportuno, tratamiento precoz y prevención de esta intoxicación mediante el seguimiento con biomarcadores como la acetilcolinesterasa.

Dres. Carolina Juanena¹, Darío Pose¹, Gustavo Sosa², Federico Pose¹,
Martín Balzani², Valeria Senatatore³.

¹Departamento de Toxicología, Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

²Centro de Terapia Intensiva, Asociación Médica de San José. San José, Uruguay.

³Servicio de Emergencia, Asociación Médica de San José. San José, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Carolina Juanena. Correo electrónico: dracarolinajuanena@hotmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Carolina Juanena, <https://orcid.org/0000-0003-0549-9114>

Darío Pose, <https://orcid.org/0000-0003-3306-0192>

Gustavo Sosa, <https://orcid.org/0000-0002-4980-3491>

Federico Pose, <https://orcid.org/0000-0002-5646-3333>

Martín Balzani, <https://orcid.org/0000-0001-8157-6586>

Valeria Senatatore, <https://orcid.org/0000-0002-1981-7534>

Bibliografía

1. **Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tzolaki M, Holt FE.** Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 CD001191. doi: 10.1002/14651858.CD001191.pub2.
2. **López Locanto Ó.** Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Arch Med Int.* 2015; 37(2):61-7.
3. **Sadowsky CH, Micca JL, Grossberg GT, Velting DM.** Rivastigmine from capsules to patch: therapeutic advances in the management of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Prim Care* [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1412/Companion CNS Disord](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1412/Companion_CNS_Disord). 2014;16 (5): doi:10.4088/PCC.14r01654
4. **Khoury R, Rajamanickam J, Grossberg GT.** An update on the safety of current therapies for Alzhei-

- mer's disease: focus on rivastigmine. *Ther Adv Drug Saf.* 2018;9(3):171-8. doi: 10.1177/2042098617750555
5. **Knudtzen FC, Christophersen TB.** Third degree atrioventricular block associated with treatment with rivastigmine transdermal patch. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10(1):113-5. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.017
 6. **Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand ST, et al.** Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):867-73. doi: 10.1001/archinternmed.2009.43
 7. **Raucci U, Vanacore N, Cechetti C, Russo MS, Rossi R, Pirozzi N.** Transient cardiac effects in a child with acute cholinergic syndrome due to rivastigmine poisoning. *J Emerg Med.* 2014;47(1):1-5. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.11.078
 8. **Suzuki Y, Kamijo Y, Yoshizawa T, Fujita Y, Usui K, Kishino T.** Acute cholinergic syndrome in a patient with mild Alzheimer's type dementia who had applied a large number of rivastigmine transdermal patches on her body. *Clin Toxicol. (Phila).* 2017; 55(9):1008-10. doi: 10.1080/15563650.2017. 1329536
 9. **Curry SC, O'Connor AD, Graeme KA, Mills KC, Skolnik AB.** Neurotransmitters and neuromodulators. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 10 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 172-201.
 10. **Kröger E, Berkers M, Carmichael PH, Souverein P, van Marum R, Egberts T.** Use of rivastigmine or galantamine and risk of adverse cardiac events: a database study from the Netherlands. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(6): 373-80. doi: 10.1016/j.amjopharm.2012.11.002
 11. **Amley X, Mastrine L, Esses J, Hollander G.** Rivastigmine adverse effects: complete heart block. *N A J Med Sci.* 2010; 3(4):199-200.