



Boletín: Marzo 2022

PRIAPISMO ASOCIADO A ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Notificación de dos casos en Neuquén y revisión de la literatura

Santiago Hasdeu-Nicolás Baéz

El priapismo es una erección prolongada y usualmente dolorosa que ocurre en ausencia de deseo o estímulo sexual, no se alivia con la masturbación o el coito, y es consecuencia de un desajuste en los mecanismos reguladores que inician la erección peneana y aquellos que permiten su detumescencia¹.

El priapismo puede clasificarse en arterial o de alto flujo, menos frecuente y en general secundario a lesiones que ocasionan entrada de sangre arterial a los cuerpos cavernosos y que no reviste mayor gravedad; y el priapismo de bajo flujo, venooclusivo o isquémico (95% de los casos), que constituye una verdadera urgencia urológica, por el intenso dolor que ocasiona y porque si no es revertido a tiempo, puede ocasionar secuelas como la disfunción eréctil irreversible (un importante porcentaje de pacientes la desarrolla, aun con tratamiento) o la gangrena peneana².

El amplio uso de antipsicóticos en psiquiatría y en menor medida en otras especialidades médicas, obliga a tener en cuenta este infrecuente pero deletéreo evento adverso, que bien puede catalogarse como idiosincrático pues no se relaciona con la dosis del psicofármaco ni con la duración del tratamiento³. Se plantea que el principal mecanismo por el cual se puede producir este evento indeseado es debido al antagonismo alfa que genera relajación de las arteriolas cavernosas, disminución del retorno venoso sinusoidal e ingurgitación persistente de los cuerpos cavernosos. Secuencialmente, el incremento de la presión tisular (que en la práctica constituye un

síndrome compartimental) llega a superar a la presión arterial con las consiguientes isquemia, hipoxia y acidosis que, al progresar la cascada de eventos, desembocarán en trombosis, muerte celular y fibrosis peneana⁴.

Se reportan dos casos de priapismo grave ocurridos en el sistema de salud pública de la provincia de Neuquén en el año 2022:

Caso 1: Paciente de 53 años derivado por priapismo grave desde la Ciudad de Senillosa, Neuquén. Por esquizofrenia de larga data, había abandonado el tratamiento antipsicótico con recaída de sus síntomas. Una semana antes del inicio del priapismo comenzó a recibir Risperidona 1 mg / día. Ingresó para evaluación urológica de urgencia. Se confirmó priapismo de bajo flujo por gases arteriales de cuerpos cavernosos y ecografía doppler. El otro fármaco que el paciente consumía era Lorazepam 2 mg / día. Requiere drenaje quirúrgico de cuerpos cavernosos con catéter y confección de shunt a lo Winter, y ante la recaída vuelve a ser operado a las 48 hrs confeccionándose luego del lavado, shunt caverno-esponjoso a lo Al-Ghorab. Evoluciona favorablemente y es dado de alta en tratamiento con benzodiazepinas en plan de rotar el esquema antipsicótico.

Caso 2: Joven de 30 años con esquizofrenia en tratamiento con Clozapina 50 mg / día desde hace 3 años. Ingresó por priapismo grave derivado desde la Ciudad de Zapala, Neuquén. Ingresó para evaluación urológica de urgencia. Se confirmó priapismo de



bajo flujo por gases arteriales de cuerpos cavernosos y ecografía doppler. No consumía otros medicamentos. Requiere drenaje quirúrgico con catéter, y confección de shunt caverno-esponjoso de Al-Ghorab. Evoluciona favorablemente y es dado de alta en tratamiento con benzodicepinas en plan de rotar el esquema antipsicótico.

La importancia de conocer este efecto adverso, identificar y tratar el priapismo:

Los psiquiatras y médicos de atención primaria y urgencias deben conocer la asociación entre antipsicóticos con efecto antagonista alfa-adrenérgico y el priapismo. Este puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento y puede ser potencialmente grave. Los antipsicóticos atípicos son los de uso más frecuente en nuestra provincia actualmente, pero el antipsicótico típico Clorpromazina también puede provocarlo, dada su alta afinidad alfa adrenérgica. El tratamiento inicial incluye el tratamiento del dolor, puede intentarse colocar compresas frías y presión en el perineo pero ante la falta de respuesta puede ser necesaria la descompresión por aspiración con aguja y jeringa seguido de enjuague con solución salina; En caso de no ceder debe ser remitido para la evaluación urgente por urología, ya que puede requerir

intervención quirúrgica de urgencia, como los dos casos aquí presentados.

¿Qué antipsicóticos pueden provocar priapismo?

Distintos antipsicóticos pueden provocar priapismo. La información con la que cuentan los organismos de vigilancia va a depender de diversos factores, incluyendo:

- La potencia o afinidad entre cada fármaco antipsicótico y el bloqueo alfa-adrenérgico
- El patrón de prescripción (ya que fármacos con bajo riesgo pueden tener mayor frecuencia de reportes si se utilizan en gran escala)
- La notificación de reportes de eventos adversos (Farmacovigilancia), ya que si los eventos no son adecuadamente notificados, o existe un sub-reporte, será desconocido el verdadero riesgo.

Potencia o afinidad bloqueante alfa-adrenérgica:

En la siguiente tabla se ilustra la potencia como bloqueante alfa-adrenérgico tomada en base a la afinidad en la unión entre cada fármaco y el receptor alfa adrenérgico:

Fármaco	Clasificación	Afinidad **
Clorpromazina	Típico de 1° generación	38
Ziprasidona	Atípico de 2° generación	38
Risperidona	Atípico de 2° generación	37
Tioridazina	Típico de 1° generación	20
Clozapina	Atípico de 2° generación	15
Quetiapina	Atípico de 2° generación	12
Haloperidol	Típico de 1° generación	6
Aripiprazol	Atípico de 3° generación	4
Olanzapina	Atípico de 2° generación	2

**Valores más altos indican mayor afinidad, basado en la constante molar de disociación en equilibrio. Fuente: Tomado de Cruzado y Vallejos⁵



Patrón de prescripción de antipsicóticos:

En los últimos 20 años el patrón de prescripción en psiquiatría mostró un incremento sostenido en la indicación de antipsicóticos atípicos, asociado a una reducción en el uso de los antipsicóticos típicos. Esto se observó a nivel mundial y también en el sistema de salud de Neuquén. Por ejemplo, la Olanzapina pasó a ser uno de los 5 fármacos más prescritos y que mayores ganancias generaron a nivel mundial, entre todos los medicamentos⁶.

En Neuquén se compran actualmente por año antipsicóticos para tratar aproximadamente 2119 pacientes: 1056 pacientes con antipsicóticos típicos y 1064 antipsicóticos atípicos. Esta estimación es aproximada, se basa en la metodología de la DDD (Dosis Diaria Definida) de OMS y puede poseer diversos sesgos. No se posee la información nominalizada, y algunos de esos tratamientos pueden ser para pacientes con otros problemas de salud, como trastornos de la personalidad, demencia, entre otros. También podrían existir más pacientes que los estimados, y que retiran en forma discontinua la medicación (por falta de adherencia, por problemas de provisión, etc.). En esta estimación solo se tuvieron en cuenta los medicamentos vía oral y los de depósito intramuscular. Se excluyó el haloperidol en gotas asumiendo que en la gran mayoría de los casos es utilizado en esa forma farmacéutica para tratamiento de la demencia con agitación. Se excluyeron las presentaciones en ampollas para uso intramuscular que no sea de depósito, asumiendo que estas son probablemente utilizadas en los servicios de internación.

Si bien nunca se demostró que los A. atípicos tengan más eficacia que los A. típicos, el principal argumento para seleccionarlos fue basado en el perfil de seguridad, dado que estaban menos asociados a rigidez y otros síntomas y signos extrapiramidales que eran los más frecuentes eventos adversos de los A. típicos⁷. Sin embargo, la utilización masiva y los años de exposición a los atípicos han ido mostrando un riesgo incrementado de eventos adversos de distinto tipo. Algunos de estos son más frecuentes y graves, como el mayor riesgo cardiovascular (aumento de peso, alteraciones de lípidos, glucosa e hipertensión arterial), otros son de menor gravedad, como la mayor frecuencia de fatiga, hipersalivación, náuseas e hipotensión ortostática, que se observan con los A. atípicos (con excepción de la olanzapina). La clozapina por ejemplo, presenta un mayor riesgo de neutropenia, que aunque no es de elevada frecuencia, puede ser potencialmente grave⁸. El priapismo es un evento adverso infrecuente, pero que toma relevancia por su potencial gravedad y por la gran cantidad de prescripciones.

Funcionamiento de los sistemas de Farmacovigilancia:

El reporte de los eventos adversos o falta de eficacia de los medicamentos es una estrategia fundamental⁹. Neuquén nuclea las notificaciones, las envía a ANMAT, y ésta al centro de monitoreo de OMS. Cada nivel realiza además un análisis de las notificaciones. Una búsqueda actualizada al 21/3/22 en la base de datos del Centro de Monitoreo de OMS en Upsala¹⁰, permite encontrar la siguiente cantidad de reportes de priapismo por fármaco antipsicótico:

Fármaco	Número de eventos reportados de priapismo
Risperidona	478
Quetiapina	300
Clozapina	247
Olanzapina	198
Aripiprazol	168
Clorpromazina	64
Haloperidol	58



Conclusiones:

Los antipsicóticos atípicos presentan un patrón de eventos adversos distinto de los típicos. La farmacovigilancia resulta de gran importancia para poder establecer la verdadera frecuencia de aparición de los eventos adversos asociados a medicamentos. El priapismo es un evento adverso infrecuente pero potencialmente grave que requiere ser tenido en cuenta por los equipos de salud.

Bibliografía

1. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamioul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010; 7: 476-500.
2. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: New concepts in medical and surgical management. *Urol Clin N Am* 2011; 38: 185-94.
3. Compton MT, Miller AH. Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62: 362-6.
4. Kadioglu A, Sanli O, Celtik M, Cakan M, Taskapu H, Akman T. Practical management of patients with priapism. *EAU-EBU update series* 2006; 4: 150-60.
5. Lizardo Cruzado, César E. Vallejos. Priapismo secundario a antipsicóticos: a propósito de un caso asociado a risperidona. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1445-1448
6. Top 5 expired blockbuster drugs. *Clinicaltrialsarena*. August 2012. Disponible en <https://www.clinicaltrialsarena.com/marketdata/featuretop-5-expired-blockbuster-drugs/>
7. Saha KB, Bo L, Zhao S, Xia J, Sampson S, Zaman RU. Chlorpromazine versus atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD010631. DOI: 10.1002/14651858.CD010631.pub2. Accedida el 06 de marzo de 2022.
8. Tuunainen A, Wahlbeck K. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2. Art. No.: CD000966. DOI: 10.1002/14651858.CD000966. Accedida el 05 de marzo de 2022.
9. ANMAT. Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>
10. Upsala Monitoring Centre. Who Collaborating Centre for International Drug Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>