

Trabajos de revisión:

## Alteraciones cardíacas asociadas al uso de antipsicóticos. Revisión bibliográfica. A propósito de dos casos

Vásquez P.<sup>1</sup>, Fontanez K.<sup>2</sup>, Segú J.<sup>2</sup>, Trujillo K.<sup>3</sup>

### Resumen

En el tratamiento de las patologías psiquiátricas es frecuente el uso de antipsicóticos. Se presentan 2 casos clínicos reportados en el Instituto Psiquiátrico "Dr. José Horwitz Barak". En el primero se evidencia el aumento del segmento QTc asociado a la polifarmacia con fármacos de la familia de los antipsicóticos, y en el segundo un bloqueo auriculoventricular grado III y II Mobitz II relacionado al uso de clozapina. Realizamos una revisión bibliográfica describiendo los potenciales riesgos cardíacos asociados al uso de antipsicóticos, como son: aumento del QTc, miocarditis, bloqueos auriculoventriculares, torsión de puntas, pericarditis y muerte súbita. Postulamos la necesidad de realizar monitoreo cardiovascular a los usuarios de antipsicóticos y estratificar según factores de riesgo. Debido a la falta de tratamiento para los casos de prolongación del QTc, de forma empírica se ha postulado el uso de betabloqueadores.

**Palabras claves:** antipsicóticos, clozapina, bloqueo auriculoventricular, electrocardiograma, muerte súbita.

### Cardiac disorders associated with antipsychotics use. Report of two cases and bibliographic review

#### Abstract

In the treatment of psychiatric disorders, the use of antipsychotics is frequent. We present two clinical cases reported in the Psychiatric Institute "Dr. José Horwitz Barak. The first showing the increase of the QTc segment associated with polypharmacy with antipsychotic drugs and, the second, an atrioventricular block grade III and II Mobitz II related to the use of clozapine. A literature review was then made, describing the potential cardiac risks associated with the use of antipsychotics, such as: QTc increase, myocarditis, atrioventricular blocks, torsade de pointes, pericarditis and sudden death. We postulate the need to conduct cardiovascular monitoring to antipsychotic users and stratify according to risk factors. Due to the lack of treatment for cases of QTc prolongation, empirically has been postulated the use of beta-blockers.

**Key words:** antipsychotics, clozapine, atrioventricular block, electrocardiogram, sudden death.

### Introducción

En la práctica psiquiátrica, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, es frecuente la prescripción de antipsicóticos y la polifarmacia de estos medicamentos y otros, ante lo cual nos hace sentido realizar esta revisión bibliográfica, para conocer los efectos cardíacos y los potenciales riesgos asociados al uso de estos medicamentos. Primero, presentaremos 2 casos de pacientes hospitalizados en la Unidad de Corta Estadía del Sector 4 del Instituto Psiquiátrico "Dr. José Horwitz Barak". Luego se realizará la revisión bibliográfica del efecto sobre el sistema cardiovascular de los antipsicóticos. Pensamos que es necesaria la actualización de este conocimiento, no sólo para los médicos sino también para el equipo multidisciplinario que trata a nuestros pacientes.

### Casos clínicos

#### Prolongación del QTc por uso de antipsicóticos

Paciente de 30 años con antecedentes de esquizofrenia catatoparanoide resistente. Consulta el 2007 en el Servicio de Urgencia (SU), donde se indica Risperidona tras desajuste conductual. Es evaluado en forma ambulatoria y tras pobre respuesta a terapia farmacológica se decide hospitalizar, siendo su primera hospitalización el 3 de agosto del 2009 al 25 de enero del 2010, sin respuesta al uso de Terapia Electroconvulsiva (TEC), Risperidona y Olanzapina. Se inicia Clozapina hasta 400 mg. Y en abril del 2010 presenta Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) de 1008, por lo que se decide suspender Clozapina y se cambia tratamiento a aripiprazol y olanzapina.

Desde el 22 de octubre del 2010 al 31 de octubre del 2010, cursa con segunda hospitalización donde se realiza TEC, y reinicio de Clozapina. En diciembre del mismo año evoluciona nuevamente con RAN de 990, es derivado al Hospital San José para manejo y diagnóstico.

1. Residente Psiquiatría Adultos, Universidad de Santiago. Instituto Psiquiátrico "Dr. José Horwitz Barak". Pietro.vb.hp@gmail.com
2. Psiquiatra Adulto, Servicio de Corta Estadía Sector 4. Instituto Psiquiátrico "Dr. José Horwitz Barak"
3. Enfermera Universitaria. CESFAM Santa Anita

Reingresa el 7 de enero del 2011 hasta el 17 de marzo del 2011 donde cursa su tercera hospitalización. Se inicia tratamiento con TEC, aripiprazol, Risperidona y Quetiapina con poca respuesta clínica. El 29 de febrero del 2012 al 15 de Junio del 2012 se somete a sesiones de TEC, además de terapia farmacológica con Quetiapina, aripiprazol, Risperidona, Olanzapina y flufenazina decanoato con poca respuesta.

El 16 de agosto del 2012 al 26 de octubre del 2012 vuelve a ingresar por desajustes conductuales. Hospitalizado desde el 6 de diciembre del 2012 completando su sexta hospitalización en tratamiento con: Risperidona 3mg 1-0-1; Olanzapina 10mg 0-0-2; Quetiapina 100mg 2-0-3; Clorpromazina 25 mg 0-0-2; Lorazepam 2 mg 1-1-1; Trihexifenidilo 2mg 1/2-1/2-0 y Omeprazol 20 mg 1-0-0. El caso se discute con equipo de sector, con Jefa de programa de neurolépticos atípicos y con programa de farmacovigilancia. En relación a persistencia de intensa sintomatología psicótica a pesar de múltiples esquemas terapéuticos, cuantía de neutropenia (antecedente de alarma III sin agranulocitosis RAN < 500) y consentimiento de familiares se decide intentar reinicio de Clozapina, previo tratamiento con litio y con fase de control semanal con hemograma extendido (6 a 12 meses).

El 16 de abril del 2013 vuelve a reingresar completando su hospitalización N° 7 recibiendo Olanzapina 10mg 1-0-2, Aripiprazol 10mg 2-1-0, Ac. Valproico 250mg 2-1-2, Lamotrigina 50mg 0-0-4, Clonazepam 2mg 1-1-2 y flufenazina decanoato 1cc cada 21 días.

Fecha	QTc (ms)	Frecuencia Cardíaca (lpm)	Conducta
29/6/2017	421		
7/2017			Traslape aripiprazol por amisulpride
27/7/2017	421	105	
20/2/2018	467	153	
1/3/2018	477	161	Suspender amisulpride
6/3/2017	466	123	
17/4/2018	414		Evaluado por cardiología. Uso aripiprazol

Cardiología, ante el riesgo de prolongación del QTc y caída en Torsade de Pointes, sugiere uso de Aripiprazol.

#### **BAVC y BAV Mobitz II intermitente asociado al uso de clozapina**

Paciente de 25 años, hospitalizado del 6/9/2015 al 3/8/2017. Ingresa al Instituto Psiquiátrico por cumplimiento de condena,

tras desajustes conductuales con agresiones físicas a terceros. Ingresó por el servicio de urgencia el 6/9/2015, tras ser derivado desde el sector 4, recibiendo en ese momento tratamiento con benzodiazepinas y antipsicóticos. Se torna agresivo y hostil con el personal ante lo cual se decide aumentar uso de antipsicóticos: olanzapina 10 mg 1-0-2; ácido valproico 250 mg 1-0-1; flufenazina decanoato y zuclopentixol. Tras múltiples desajustes conductuales e intentos suicidas se indican 20 sesiones de TEC el 16/10/2015; al terminar las sesiones vuelve a presentar desajustes.

28/12/2015 se fuga del hospital estando en tratamiento con olanzapina 30mg/día, clorpromazina 300mg/día, risperidona 6mg/día, flufenazina decanoato, ácido valproico 1000mg/día, lorazepam 6mg/día y carbonato de Litio 600mg/día.

4/1/2016 vuelve a reingresar al servicio de urgencia. El 18/1/2016 tras pobre respuesta a tratamiento farmacológico se decide instalar clozapina. 1/3/2016 vuelve a recibir 8 sesiones de TEC. En Junio del 2017 en tratamiento con clozapina 450 mg día, ácido valproico 1250 mg y lorazepam 2 mg día. Comienza con episodios de síncope, donde electroencefalograma (EEG) y Electrocardiograma (ECG) resultan normales. En enero del 2017 se realiza Holter de 24h de ECG que evidencia Bloqueo aurículo ventricular completo intermitente – Episodios de BAV de 2° grado Mobitz II, BAV alto grado y BAV 3° grado. 24/4/2017 se instala marcapasos en Hospital San José.

#### **Alteraciones electrocardiográficas asociadas al uso de antipsicóticos**

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es identificar las distintas alteraciones cardíacas que se asocian al uso de antipsicóticos. A propósito de 2 casos de nuestro centro, uno que resultó con un Bloqueo Av Grado II Mobitz II, siendo necesaria la instalación de Marcapasos y otro caso que ha persistido con una esquizofrenia catatónica de difícil manejo siendo necesario el uso de varios antipsicóticos dentro de su esquema, lo que ha evidenciado a nivel electrocardiográfico una prolongación constante del QT. Nos parece necesario como equipo tratante conocer las alteraciones electrocardiográficas (1) (2), alteraciones metabólicas y el riesgo de muerte súbita (3) asociado al uso de estos fármacos, principalmente al uso del grupo de las fenotiazinas, descritos desde 1991 y tan usados hoy en día en nuestra especialidad.

Es necesario entonces realizar una correcta lectura del trazado del electrocardiograma (ECG), así como un reconocimiento oportuno de los factores de riesgo y la signología asociada al uso de estos medicamentos. Recién desde 1990 comenzaron a estudiarse las asociaciones entre las alteraciones del ECG en relación al uso de antipsicóticos (3). El intervalo QT dentro del

Figura N°1  
Bloqueo AV Grado III

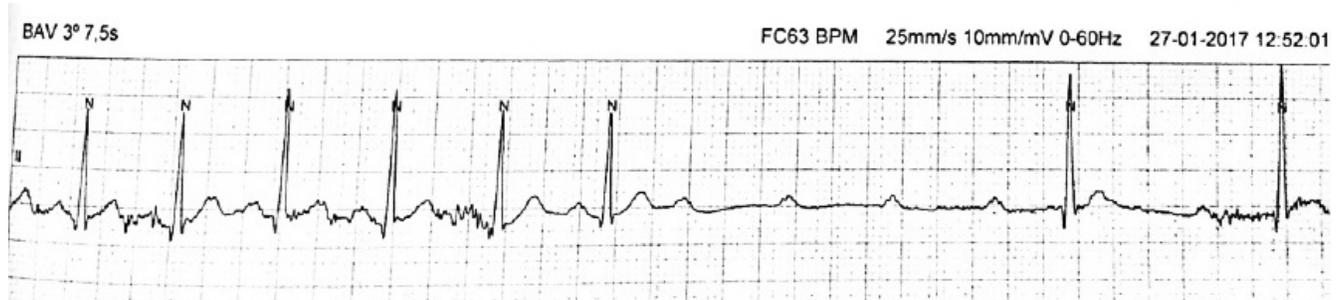
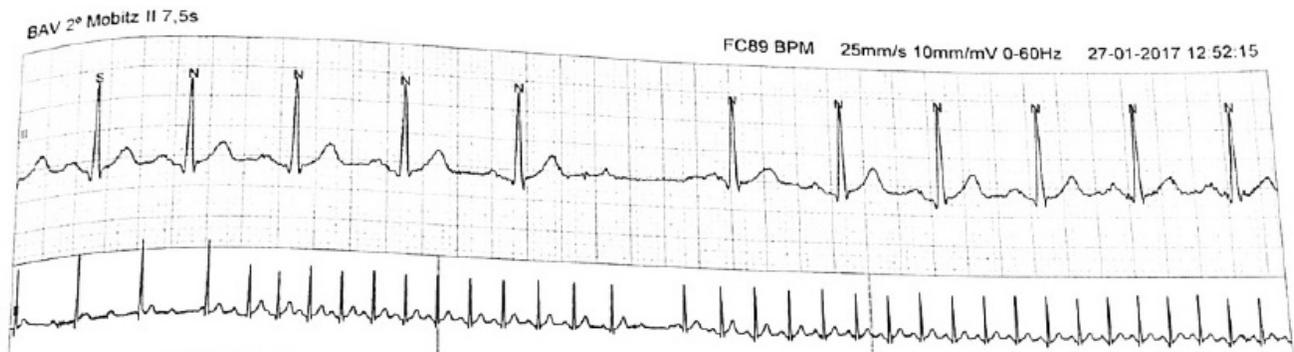


Figura N°2  
Bloqueo AV Grado II Mobitz II



trazado nos muestra la despolarización ventricular y posterior repolarización: lo normal debería estar entre los 400 ms, pero los límites superiores según sexo se podrían establecer en 450 ms para hombres y 460 ms para mujeres (1). Los antipsicóticos prolongan la repolarización ventricular, alargando progresivamente el intervalo QT (1) (2). Si no tratamos un alargamiento progresivo del QT asociado clínicamente a taquicardia, el paciente podría debutar con una "Torsión de Puntas (TdP)" y terminar en Paro Cardiorespiratorio (PCR) por fibrilación ventricular (FV) (8) (9) o taquicardia ventricular (TV), terminando en muerte.

Es por esto que algunos autores han descrito factores de riesgo asociados al uso de antipsicóticos (1) (2) (3):

- >65 años
- Sexo femenino
- Hipertrofia miocárdica, HTA
- Síndrome de QT largo congénito
- Bradicardia, Bloqueo AV 2 y 3°
- Insuficiencia renal y hepática (asociada al metabolismo del fármaco).
- Alteraciones electrolíticas (hipokalemia, hipomagnesemia)

Un estudio de 77 pacientes con alargamiento progresivo del QT y posterior desarrollo de TdP evidenció (1):

- 85% presentaba Factores de Riesgo
- 77% enfermedad cardíaca
- 54% >65 años
- 69% sexo femenino
- 30% hipokalemia

Sin embargo no sólo se describen alteraciones del QT con el uso de antipsicóticos, también están descritas alteraciones electrocardiográficas tales como prolongación del intervalo PR (bloqueos aurículo ventriculares AV), ensanchamiento del QRS (bloqueo de ramas), cambios del segmento ST (alteraciones en la repolarización), entre otros (2). En la literatura están descritos casos de síndrome de QT congénito; de hecho existen 8 fenotipos descritos, además de bloqueo de los canales potasio dependientes y canales de calcio sensibles a voltaje (3), por esto un paciente que en una evaluación inicial parece sano, podría debutar con una TdP asociada al uso de los antipsicóticos. El bloqueo AV esta descrito por la bradicardia ocasionada por el bloqueo de los canales de calcio tipo L, los que modulan la conducción por medio de la vía sinoauricular y el nodo au-

riculoventricular, sobre todo con el uso de clozapina. Por otro mecanismo, no descrito aún, también se han identificado casos de fibrilación auricular a clozapina (2). Todas estas alteraciones cardiovasculares son dosis dependiente en su mayoría, sin embargo existen casos de pacientes que presentan alteraciones aún a dosis bajas (3), por esto se hace necesaria una vigilancia estricta de estos pacientes con ECG regular, sobre todo en usuarios de clozapina y haloperidol (1) (2).

Se sabe que varios medicamentos antipsicóticos y antidepresivos aumentan el riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca (MSC) al prolongar el intervalo QT y / o inducir arritmias y TdP. Estos incluyen:

- Antipsicóticos típicos tales como: clorpromazina, pimozida, tioridazina, perfenazina, trifluoperazina, haloperidol y droperidol.
- Antipsicóticos atípicos tales como clozapina, quetiapina, risperidona, sultoprida, ziprasidona y loxapina.

Ahora bien, no todos los antipsicóticos muestran el mismo nivel de riesgo: los nuevos antipsicóticos atípicos olanzapina, risperidona y quetiapina presentan un nivel de riesgo mucho más bajo que los antipsicóticos típicos anteriores, especialmente los del grupo de la fenotiazina (3).

Dentro de las distintas alteraciones descritas por fármacos podemos mencionar:

**Clozapina:** Casos de miocarditis, miopatía, pericarditis (7). Alargamiento progresivo del QT en promedio de 10 ms (4), bloqueo de canales de Potasio, Calcio, Sodio (3). Bloqueos auriculoventriculares de segundo y tercer grado (2). Se han descrito un efecto sinérgico en la prolongación del QT en usuarios de clozapina y benzodiazepinas (estudios con clonazepam). El 5% de los usuarios de clozapina tendría un QTc >500 ms, la miocarditis por este fármaco sensibilizaría a los pacientes prolongando el QT (2) (5). Se cree que el daño del sistema de conducción provocado por este fármaco tendría como resultado la producción de bloqueos AV. Estos pacientes podrían tener un Bloqueo del receptor 5HT3 lo que puede inducir bradicardia e hipotensión o tono vagal cardíaco, por lo que se describe la triada de hipotensión, bradicardia refleja y apnea. Similar a lo observado en pacientes con infarto al miocardio de pared inferior producen un tono vagal temporal (6).

**Ziprasidona:** Casos descritos con QT de 480 ms, con taquicardia, hipertensión asociadas (10). Alarga el QT en 9 a 20.3 ms (11). Del 7.8 a 3.1% de los usuarios de ziprasidona tienen su QT > 500 ms (1).

**Haloperidol:** En el caso de este fármaco hay estudios realizados con su uso EV en unidades de monitoreo Cardio-

vascular (UCI, UTI). Con dosis de 50 mg ev se recomienda seguimiento clínico de K, Mg, ECG (11). Prolongaría el QT en 4.7 ms. Algunos autores describen a este fármaco como uno de los más importantes a la hora de elevar el QT (1). Un estudio identificó 229 casos de QT largo asociado a haloperidol de los cuales 73 provocaron TdP, 11 fueron fatales, de los cuales 8 se produjeron luego de administrar haloperidol vía EV. en un rango de 35 mg de haloperidol en 24h. Otro estudio identificó en pacientes > de 65 años, mujeres, que el 38% de los casos tuvo alargamiento patológico del QT asociado al uso de haloperidol. El 2011 la FDA restringió el uso de haloperidol a vía intramuscular u oral; la vía Endovenosa quedaría sujeta a juicio clínico (1). Hay casos descritos de miocarditis, unida también pero en menor medida a canales de K, Ca, Na.

**Risperidona:** Este fármaco se ha asociado a un aumento de 11.6 ms del QT (11). Igualmente se ha descrito un mayor aumento del QT en pacientes añosos (1). También casos de miocarditis reportados (2)

**Olanzapina:** se ha descrito un aumento de 6.8 mseg (11), pero con dosis cercanas a los 30 mg (1)

**Quetiapina:** aumento de QTc en 14.5 ms (11)

**Tioridazina:** aumenta el QTc en 35.6 ms (11) (1) también bloquearía canales de K, Ca, Na (3)

**Clorpromazina:** existe una asociación potente con la elevación del QT, en dosis sobre 100 mg (11) (1). También existen casos de miocarditis descritos e igualmente bloquearía canales de Na, K, Ca (3).

**Aripiprazol:** no hay muchos datos asociados a este fármaco en lo que se refiere a alteraciones del QTc (1) (3)

**Amisulprida:** tasa muy alta de elevación del QT en dosis de 4 a 80 mg 73% y un 7% TdP (1). En usuarios de amisulprida EV, se vio un incremento de 5 ms 90% en dosis de 5 mg y a 23.4 ms con 40 mg. Incide en bloqueo de receptores de potasio a nivel cardíaco (12).

Antipsicótico	Alargamiento del QTc (ms)	Otras alteraciones descritas
Clozapina	10 ms	Miocarditis. Bloqueo AV. Miopatía pericarditis
Ziprasidona	9 a 20.3 ms	Hipertensión arterial
Haloperidol	4.7 ms	Miocarditis
Risperidona	11.6 ms	Miocarditis
Olanzapina	6.8 ms	
Quetiapina	14.5 ms	
Tioridazina	35.6	
Clorpromazina	Faltan datos	Miocarditis
Aripiprazol	Faltan datos	
Amisulprida	5 a 23.4 ms	

Otro estudio demostró que el uso conjunto de 4 antipsicóticos (haloperidol, clozapina, risperidona u olanzapina) más antidepresivos prolongó el QT de 24  $\pm$  21 ms, la monoterapia sólo en 1  $\pm$  30 ms. Entre 2004 a 2007 FDA determinó que los antipsicóticos que provocaban TdP eran ziprasidona, haloperidol, risperidona y quetiapina, pero este estudio no desagregó los pacientes que tomaban más de un medicamento, dejando actualmente solo ziprasidona (1).

### Aspectos relacionados a la muerte súbita y el uso de antipsicóticos

No existe una definición estándar para la muerte súbita (MS). Se ha utilizado en algunas ocasiones para muertes ocurridas dentro de 1 hora desde el inicio de los síntomas, mientras que otros estudios incluyen casos hasta 24 h después del inicio de los síntomas o sumando además a las muertes extrahospitalarias no presenciadas (15). En población general la muerte súbita cardiogénica (MSC) supera a la de origen no cardíaco (60% vs 40%). La esperanza de vida en portadores de esquizofrenia es 10 a 25 años inferior al resto de la población. Se atribuye un 20 % de la mortalidad a MS. Las causas de este fenómeno en pacientes con cuadro procesal son de origen cardiovascular, seguido de patología pulmonar y hematológica. En cuanto a los antipsicóticos, los más relacionados estadísticamente son clozapina, olanzapina y risperidona. (13). Resulta interesante la observación clínica acerca de la menor consulta por dolor previa al evento en pacientes (18%) versus los consultantes no esquizofrénicos (90%) (13), por lo que especialmente los síntomas de la esfera cardiovascular deberían ser interrogados de forma dirigida en nuestros pacientes.

Algunos desencadenantes identificados de MSC son la actividad física intensa, traumatismos torácicos, consumo de cocaína y determinados medicamentos (diuréticos, algunos antiaritmicos) (15). En cuanto a los psicofármacos, antipsicóticos clásicos y atípicos han sido descritos como causantes de MSC. La clozapina es el que tiene mayor prevalencia 1 a 2 %, luego le sigue risperidona y olanzapina. (13) La asociación fisiopatológica es con la prolongación del intervalo QT y el riesgo de torsión de puntas, además de la aparición de miocarditis. En cuanto

al primer fenómeno, la mayor prolongación del QT ocurre con ziprasidona (9,5 ms en promedio) además de clozapina (10 ms promedio) (14).

Además de los decesos secundarios a arritmia, la MSC puede ser secundaria a un síndrome coronario agudo, especialmente en pacientes con factores de riesgo como obesidad, tabaquismo y síndrome metabólico, patologías altamente prevalentes en pacientes con esquizofrenia.

En cuanto a la prevención primaria de la MS, para aumentar la efectividad de las intervenciones es necesario identificar a los subgrupos de población de alto riesgo, así como la implementación de intervenciones comunitarias extrahospitalarias basadas en una rápida respuesta de los servicios de emergencias con personal entrenado en resucitación cardiopulmonar, así como programas de entrenamiento en estas técnicas para la población (164 - 15).

La Sociedad Española de Cardiología recomienda el uso criterioso de fármacos potencialmente desencadenantes (especialmente en pacientes que tienen factores de riesgo), controlar periódicamente niveles de potasio y magnesio, así como medir el intervalo QT para evitar una torsión de punta y potencialmente una MS (17). En cuanto a la prevención secundaria, el uso del desfibrilador automático implantable tiene evidencia favorable en pacientes recuperados de MS de causa reversible (17).

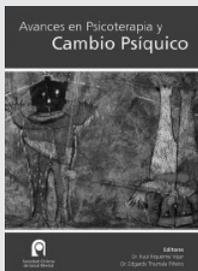
### Conclusiones

Es necesario para el correcto uso de los antipsicóticos conocer sus efectos adversos indeseables, sobre todo en el espectro de la patología cardíaca. Considerando que la posible alteración del segmento QT, puede terminar en un PCR y la muerte del paciente. Por consiguiente creemos que sería ideal para el Instituto, y a nivel nacional, realizar un protocolo que nos ayude a identificar posibles alteraciones en el ECG, así como factores de riesgo. Por otro lado parece prometedor el uso de betabloqueadores cardioselectivos así como no selectivos en pacientes con mayor predisposición, sin embargo faltan estudios que confirmen ese dato (2).

## Bibliografía

1. Wenzel-Seifert K, Wittmann M., Haen E. QTc Prolongation by Psychotropic Drugs and the Risk of Torsade de Pointes. Medscape.
2. Girardin F, Sztajzel J. Cardiac adverse reactions associated with psychotropic drugs. Unit of Clinical Psychopharmacology, Geneva University Hospitals, Chênes-Bourg, Geneva, Switzerland.
3. Sicouri S, Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2008 Mar; 7(2): 181–194. doi: 10.1517/14740338.7.2.181 PMID: PMC2365731 NIHMSID: NIHMS46030 PMID: 18324881.
4. *BMJ Case Rep.* 2011. Findings that shed new light on the possible pathogenesis of a disease or an adverse effect Complete AV-block secondary to lithium-clozapine therapy and relapsing multiple sclerosis in a bipolar patient. Published online 2011 Dec 1. doi: 10.1136/bcr.2011.5030 PMID: PMC3229429 PMID: 22674961
5. Acciavatti T, Martinotti G, Corbo M, Cinosi E, Lupi M, Ricci F, Di Sciala R, D'Ugo E, De Francesco V, De Caterina R, di Giannantonio M. J Psychotropic drugs and ventricular repolarisation: The effects on QT interval, T-peak to T-end interval and QT dispersion. *Psychopharmacol.* 2017 Apr; 31(4):453–460.
6. Chirag M Sandesara, Chief Editor: Jose M Dizon. Atrioventricular Block Updated. Medscape Nov 14, 2017.
7. Cadeddu G., Deidda A., Stochino ME., Velluti N., Burrai C., Del Zompo M. Clozapine Toxicity Due to a Multiple Drug Interaction: A Case Report. Medscape.
8. Goyal S., Rottman J. Ventricular fibrillation. Medscape.
9. Dave J., Rottman J. Torsade de Pointes. Medscape.
10. Harrington C., English C. Adverse Drug Events Related to Ziprasidone A Meta-analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Pharmacotherapy.* 2011; 31(9):840–849.
11. Crouch M., Limon L., Cassano A. Clinical Relevance and Management of Drug-Related QT Interval Prolongation. Medscape.
12. Taubel J., Ferber G., Fox G., Fernandes S., Lorch U., Camm J. Thorough QT study of the effect of intravenous amisulpride on QTc interval in Caucasian and Japanese healthy subjects. Medscape.
13. Li K., Greenstein A., Delisi LE. Sudden death in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2018 May;31(3):169–175
14. Sicouri S., Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2008. 7(2): 181–194.
15. Marrugat J., Elosua R., Gil M. Epidemiología de la muerte súbita cardíaca en España. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 717–725
16. Cobb L, Weaver D, Fahrenbruch C, Hallstrom A, Copass M. Community-Based Interventions for Sudden Cardiac Death. *Circulation* 1992; 85 (Supl): 98–102
17. Asenjo R. Intervalo QT prolongado: un factor de riesgo de muerte súbita frecuentemente olvidado. *Rev Chil Cardiol* 2009; 28: 397–400
18. Ladejobi A, Pasupula DK, Adhikari S, Javed A, Durrani A, Patil S, Qin D, Ahmad S, Munir MB, Rijal S, Wayne M, Adelstein E, Jain S, Saba S. Implantable Defibrillator Therapy in Cardiac Arrest Survivors With a Reversible Cause. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Mar;11(3)

## “AVANCES EN PSICOTERAPIA Y CAMBIO PSÍQUICO”



Este libro reúne a destacados especialistas chilenos y extranjeros en el intento de dilucidar los mecanismos y factores que promueven el cambio en las personas.

Los Editores son psiquiatras, iniciaron juntos sus estudios de Medicina en la Universidad de Chile, en 1969. Se han interesado especialmente en el trabajo en Salud Mental. El Dr. Riquelme primero como director del Hospital Psiquiátrico de Putaendo y posteriormente como Director del Instituto Psiquiátrico "Dr. José Horwitz Barak", mientras el Dr. Thumala formó y coordinó los tres primeros centros de salud mental comunitarios intersectoriales en el SSMO en la década de los 80. Paralelamente, ambos han ejercido como psicoterapeutas. El Dr. Riquelme formándose como psicoanalista y el Dr. Thumala como terapeuta familiar y luego como terapeuta grupal psicoanalítico.

Número de páginas: 464