

Síndrome de QT largo. El electrocardiograma de interacciones medicamentosas peligrosas

GERARDO MORENO, SERGIO TOMADÍN, MIGUEL A. CHOMYN, MARIELA FONTANA

Recibido: 04/03/2008

Aceptado: 30/07/2008

Dirección para separatas:

Dr. Gerardo Moreno
Unidad de Arritmias
Instituto de Cardiología y
Cirugía Cardiovascular
Santiago del Estero 2369
(3300) Posadas, Pcia. de Misiones,
Argentina
Tel.-Fax 03752-431855 - interno 138
drgerardomoreno@gmail.com

RESUMEN

La repolarización ventricular no siempre se evalúa correctamente a la hora de adoptar una conducta médica determinada y sus consecuencias pueden ser fatales. Los trastornos electrolíticos del medio interno y la administración de drogas antiarrítmicas de clase III son asociaciones que se presentan con frecuencia en la práctica clínica diaria y constituyen dos factores de gran repercusión en la modificación de la repolarización ventricular y en la generación de arritmias ventriculares malignas.

En el caso clínico que se presenta se hace referencia a esta interacción, a su repercusión electrocardiográfica y a sus consecuencias arrítmicas.

REV ARGENT CARDIOL 2008;76:491-494.

Palabras clave > Síndrome de QT prolongado - Interacciones de drogas

Abreviaturas >	CVE Cardioversión eléctrica	TVP Taquicardia ventricular polimórfica
	FV Fibrilación ventricular	

INTRODUCCIÓN

El electrocardiograma es el método complementario más accesible, no invasivo, barato y útil de la práctica clínica en cardiología. La totalidad de las ondas, segmentos e intervalos pueden englobarse en dos grandes grupos: despolarización y repolarización. La formación de las ondas en el electrocardiograma están íntimamente ligadas al desplazamiento de iones, en especial potasio y sodio, a través de la membrana celular de los miocitos. Por lo tanto, es lógico que las alteraciones electrolíticas y los fármacos antiarrítmicos que afectan el transporte transmembrana de dichos iones produzcan cambios en los trazados electrocardiográficos y fisiopatológicamente expliquen su relación en la inducción de arritmias ventriculares de alto riesgo.

En el caso clínico que se presenta se muestran las alteraciones electrocardiográficas de la repolarización ventricular secundaria a la interacción de las alteraciones del medio interno y la administración de amiodarona y sus consecuencias clínicas en el desarrollo de arritmias ventriculares malignas.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 36 años, sin antecedentes cardiovasculares personales ni familiares. Ingresó en la Unidad de Terapia Intensiva de su ciudad de origen con diagnóstico de sepsis con punto de partida en una lesión plantar derecha. Se inició antibioticoterapia parenteral con vancomicina e

imipenem con buena respuesta clínica. En los exámenes de laboratorio de ingreso no mostraba alteraciones hidroelectrolíticas. Posteriormente presentó disnea en clase funcional IV, se diagnosticó insuficiencia cardíaca y se indicaron diuréticos del asa por vía parenteral. Veinticuatro horas después de la administración de furosemida presentó paro cardiorrespiratorio, registrándose fibrilación ventricular (FV). Se realizó cardioversión eléctrica (CVE) con éxito y ante la evidencia ulterior de alta densidad de extrasistolia ventricular multifocal aislada, en duplas, y salvas de taquicardia ventricular polimórfica (TVP) se administró amiodarona en dosis de carga y de mantenimiento por vía intravenosa.

Posteriormente fue derivada a nuestra institución y a su ingreso se constató hipopotasemia (K^+ 2,7 mEq/L), hipomagnesemia (Mg^{++} 1,34 mEq/L) e hipocalcemia (Ca^{++} 7,65 mEq/L); en el electrocardiograma se evidenció intervalo QT prolongado, mayor de 600 milisegundos, con dificultad para su valoración exacta por la presencia de bigeminia ventricular permanente de acoplamiento fijo y con fenómeno de R/T (1), con numerosos episodios de TVP autolimitada (Figura 2), cambios ya evidenciados en electrocardiogramas enviados junto con su derivación. Se inició corrección parenteral del medio interno y se suspendió la administración de amiodarona. Una vez iniciada esta corrección, pero sin que aún se alcanzara el objetivo, continuó presentando múltiples episodios de TVP y FV (tormenta arrítmica), que en ciertas ocasiones requirieron CVE, motivo por el cual se indicó el implante de marcapasos transitorio con el fin de homogeneizar la repolarización ventricular y acortar el intervalo QT (Figura 3) hasta lograr la corrección y la estabilización del medio interno. Con esta terapéutica evolucionó favorablemente y una vez corregidos los trastornos electrolíticos se evidenciarón normalización del intervalo QT

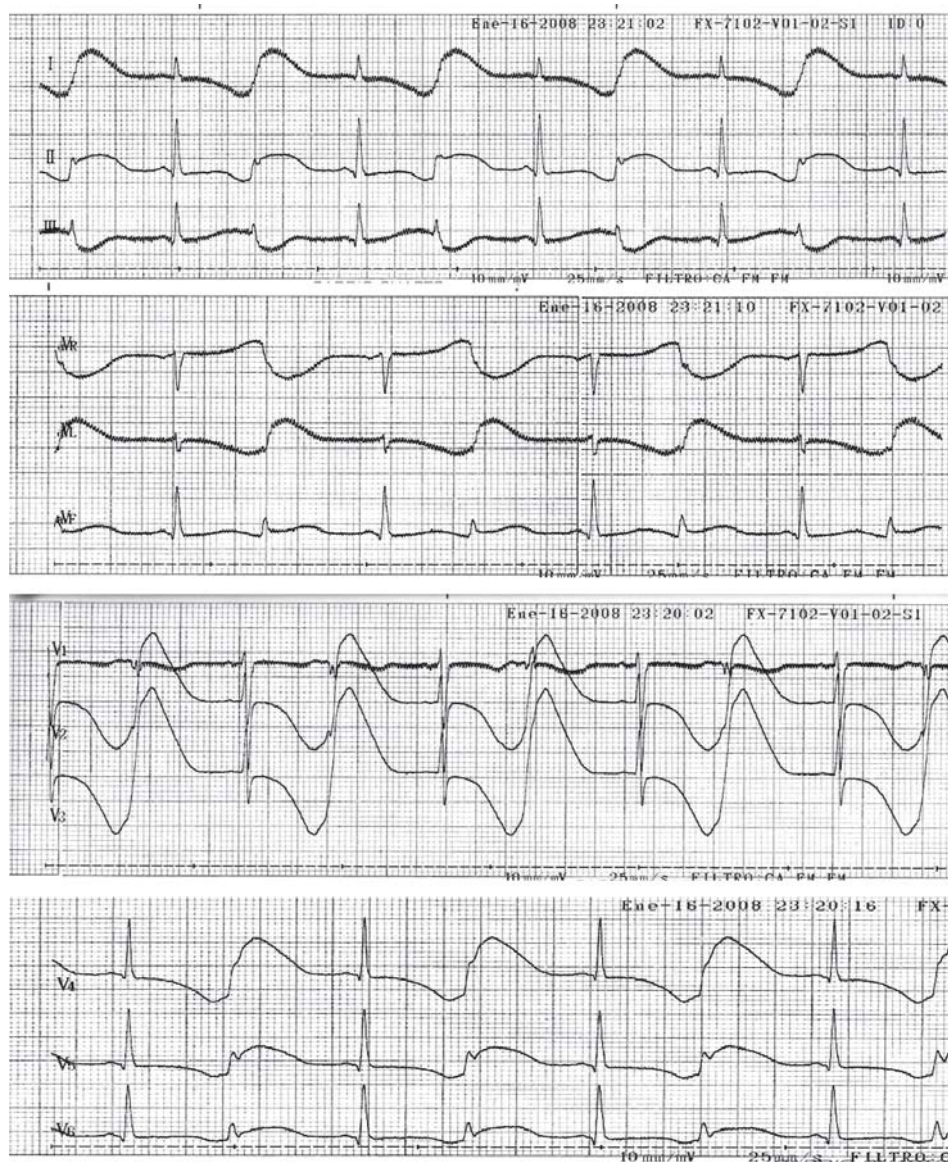


Fig. 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones estándar. Ritmo sinusal, intervalo QT prolongado, inversión de la onda T, extrasistolia ventricular bigeminada con fenómeno de R/T.

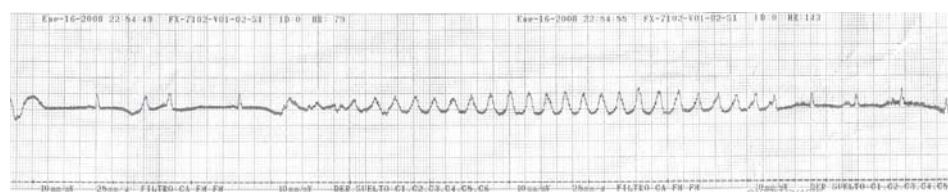


Fig. 2. Taquicardia ventricular polimórfica autolimitada iniciada por una extrasístole ventricular con fenómeno de R/T en presencia de intervalo QT prolongado. La amiodarona y/o los trastornos electrolíticos generan posdespolarizaciones precoces en fase 2, las cuales representan el mecanismo fisiopatológico de las extrasístoles con fenómeno de R/T.

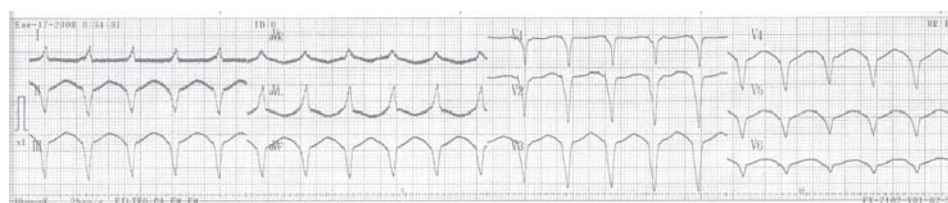
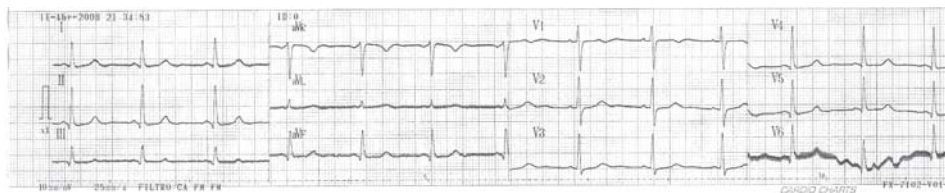


Fig. 3. Electrocardiograma de 12 derivaciones estándar tras el inicio de la estimulación cardíaca transitoria para estabilización del trastorno eléctrico recurrente.

Fig. 4. Electrocardiograma de 12 derivaciones estándar realizado en el seguimiento de la paciente. Electrocardiograma de iguales características al ECG previo al alta. Se evidencia intervalo QT normal.



y ausencia de extrasístoles con fenómeno de R/T y de salvos de TVP.

Finalmente, tras la estabilización cardiovascular y la buena respuesta al tratamiento antibiótico, se decidió su alta institucional, sin datos patológicos en el electrocardiograma, con el medio interno corregido e indicación de seguimiento por consultorio externo.

DISCUSIÓN

Los trastornos hidroelectrolíticos son harto conocidos gatillos de arritmias ventriculares complejas secundarios a las alteraciones de la repolarización ventricular que ellos generan. La amiodarona, el fármaco antiarrítmico más utilizado en la práctica clínica en nuestro país, es un agente de clase III de la clasificación de Vaughan Williams y representa otra de las causas secundarias de modificación del potencial de acción eléctrico de las células cardíacas. Ambos factores modifican notoriamente la repolarización ventricular, cuya expresión electrocardiográfica se evidencia en el intervalo QT y la onda T, y la sumatoria de ambos efectos pueden favorecer la aparición de arritmias ventriculares malignas como las taquicardias ventriculares polimórficas (TVP) y la fibrilación ventricular (FV). (1, 2)

En este caso clínico estamos en presencia de la asociación de ambos factores de gran implicación en la modificación de la repolarización ventricular e inducción de arritmias ventriculares, así como ante una representación electrocardiográfica de gran valor docente.

Los progresos en investigación básica y clínica sobre la heterogeneidad eléctrica del miocardio ventricular logrados en las dos últimas décadas han permitido un gran avance en el entendimiento de las bases celulares e iónicas de las ondas electrocardiográficas que representan la repolarización ventricular y sus implicaciones clínicas. Sabemos que todas las ondas del electrocardiograma de superficie representan gradientes de voltajes, como lo demostró un estudio de Higuchi y Nakaya (3) a principios de los años ochenta, en el que se muestra la secuencia de repolarización del miocardio ventricular y se evidencia que la duración del potencial de acción en el endocardio es 40-60 milisegundos mayor que en el epicardio; esto certifica la presencia de un gradiente de voltaje entre las capas de la pared ventricular debido a la diferencia de tiempo en la repolarización de ambas. Sin embargo, las bases celulares e iónicas de ese gradiente transmural no se determinaron sino

hasta principios de los años noventa, cuando Antzelevitch y colaboradores (4) demostraron que una subpoblación de células en el espesor del miocardio ventricular, llamadas células M, diferían en sus propiedades funcionales en lo que respecta a la repolarización, ya que prolongan en forma desproporcionada la duración del potencial de acción en respuesta a trastornos hidroelectrolíticos o a la acción de drogas con efectos antiarrítmicos, con un papel importante en el desarrollo del síndrome de QT prolongado adquirido. La interrelación entre las células endocárdicas, epicárdicas y M durante la repolarización ventricular determinan la morfología y la duración del intervalo QT y la onda T, tanto en condiciones normales como patológicas. (5-8) El síndrome de QT largo adquirido es generado principalmente por la acción de drogas que prolongan la duración del potencial de acción a expensas de la inhibición de los canales de sodio y/o potasio o por trastornos hidroelectrolíticos, como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, los cuales generan una alta predisposición a presentar *torsade de pointes*, una taquicardia ventricular polimórfica muy relacionada con la prolongación de la repolarización de las células del endocardio y el subendocardio. (5, 7, 9, 10)

También habría que considerar la presencia de mutaciones genéticas subclínicas que predispongan a dicha alteración de la repolarización ventricular en presencia de trastornos electrolíticos y/o drogas antiarrítmicas y la generación de arritmias ventriculares malignas, tal como se describió en algunos trabajos de investigación. (10, 11) Estos pacientes se presentan con intervalos QT normales o limítrofes y se consideran una forma frustra del síndrome de QT largo congénito, que clínicamente se revela ante ciertos gatillos (trastornos electrolíticos y/o ciertas drogas antiarrítmicas). (12)

En cuanto al mecanismo de inicio de las *torsades de pointes*, en la actualidad se acepta que las despolarizaciones precoces en fase 2 son las principales responsables y que las reentradas funcionales debido al incremento de la dispersión de la repolarización transmural son las implicadas en su mantenimiento. (13, 14)

La extrasistolia con fenómeno de R/T representa la actividad eléctrica conducida transmuralmente durante las fases 2 o 3 del potencial de acción. Estas fases tienen expresión electrocardiográfica en la rampa de descenso de la onda T, la cual presenta una ventana de vulnerabilidad para las arritmias ventriculares

malignas, y se debe a la heterogeneidad de la repolarización de los miocitos ventriculares. Por lo tanto, una extrasístole generada en este período puede favorecer el desarrollo de TVP y FV. El mecanismo fisiopatológico más relacionado con las arritmias ventriculares complejas del síndrome de QT prolongado adquirido son las posdespolarizaciones precoces en fase 2 generadas en el endocardio y/o subendocardio en presencia de fármacos o trastornos electrolíticos que prolonguen la duración del potencial de acción. (7)

En este caso clínico se aprecia la totalidad de las características electrocardiográficas de dos de los factores implicados con más frecuencia y con mayor repercusión en pacientes que desarrollan síndrome de QT largo adquirido y sus consecuencias arrítmicas respectivas.

SUMMARY

Long QT Syndrome. Electrocardiogram of Dangerous Drug Interactions

Ventricular repolarization is not always evaluated properly at the moment of adopting certain medical management and its consequences might be fatal. Electrolyte disturbances and class III antiarrhythmic drug therapies are frequent associations in daily clinical practice and constitute two factors that have great repercussions as they may modify ventricular repolarization and generate malignant ventricular arrhythmias.

This case report deals with drug interactions, electrocardiographic changes and proarrhythmic effects.

Key words > Long QT Syndrome - Drug Interactions

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan I. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J* 2002;143:7-14.
2. Nguyen P, Scheinman M, Seger J. Polymorphous ventricular tachycardia: clinical characterization, therapy and QT interval. *Circulation* 1986;74:340-9.
3. Higuchi T, Nakaya Y. T waves polarity related to the repolarization process of epicardial and endocardial ventricular surfaces. *Am Heart J* 1984;108:290-5.
4. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle: The M cells. *Circ Res* 1991;68:1729.
5. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. *Circulation* 1998;98:1928-36.
6. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic features of the LQT1 form of the long QT syndrome: Effects of B-adrenergic agonist, antagonist and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation* 1998;98:2314-22.
7. Yan GX, Wu Y, Liu T, Wang J, Marinchak RA, Kowey PR. Phase 2 early afterdepolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome: direct evidence from intracellular recordings in the intact left ventricular wall. *Circulation* 2001;103:2851-6.
8. Yan GX, Rials SJ, Wu Y, Liu T, Xu X, Marinchak RA, et al. Ventricular hypertrophy amplifies transmural repolarization dispersion and induces early afterdepolarization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H1968-75.
9. Yan GX, Lankipalli RS, Burke JF, Musco S, Kowey PR. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:401-9.
10. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Cantu F, Paganini V, De Fusco M, et al. Identification of a long QT syndrome molecular defect in drug-induced torsade de pointes. *Circulation* 1997;96:I-211. Abstract.
11. Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Hördt M, Wedekind H, Borggrefe M, Funke H. Do mutations in cardiac ion channel genes predispose to drug-induced (acquired) long QT syndrome? *Circulation* 1997;96(Suppl I):I-211. Abstract.
12. Shimizu W, Antzelevitch C. Effects of a K(+) channel opener to reduce transmural dispersion of repolarization and prevent torsade de pointes in LQT1, LQT2, and LQT3 models of the long QT syndrome. *Circulation* 2000;102:706-12.
13. Priori SG. Exploring the hidden danger of noncardiac drugs. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1114-6.
14. El-Sherif N, Chinushi M, Caref EB, Restivo M. Electrophysiological mechanism of the characteristic electrocardiographic morphology of torsade de pointes tachyarrhythmias in the long-QT syndrome: detailed analysis of ventricular tridimensional activation patterns. *Circulation* 1997;96:4392-9.

Agradecimientos

- A los doctores Julio Danoviz, José Luis Lazarte, Gustavo De Francesco y Marcos Echazarreta por la revisión del texto y su permanente colaboración.
- Al Servicio de Enfermería de la Unidad de Terapia Intensiva del Sanatorio Boratti y de la Unidad Coronaria del Instituto de Cardiología por la dedicación para la obtención de trazados electrocardiográficos.