

# DENERVACIÓN SIMPÁTICA COMO TRATAMIENTO ALTERNATIVO EN ADOLESCENTE CON TAQUICARDIA VENTRICULAR CATECOLAMINÉRGICA POLIMÓRFICA

## SYMPATHETIC DENERVATION AS AN ALTERNATIVE TREATMENT IN ADOLESCENTS WITH CATECHOLAMINERGIC POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA

IORELLA SOTO ARÉVALO<sup>1</sup>, JUAN GUZMÁN<sup>1</sup>, JUAN COLAIACOVO<sup>1</sup>, MIRANDA SPINELLI<sup>2</sup>, GUSTAVO COSTA<sup>3</sup>, CLAUDIO DE ZULUAGA<sup>4</sup>, GUSTAVO ROMERA<sup>5</sup>

### RESUMEN

La taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica es una entidad caracterizada por el desarrollo de taquiarritmias potencialmente fatales en circunstancias que incrementan el tono simpático debido a una alteración en los canales iónicos del músculo cardíaco. Los betabloqueantes constituyen el tratamiento de elección. En pacientes con arritmia refractaria o cuando existen contraindicaciones formales para el uso de fármacos, está indicado el implante de cardiodesfibrilador implantable con riesgo de múltiples descargas. Se ha propuesto como nueva herramienta la denervación simpática cardíaca izquierda.

**Palabras clave:** denervación, simpatectomía, taquicardia ventricular.

### ABSTRACT

Polymorphic catecholaminergic ventricular tachycardia is an entity characterized by the development of potentially fatal tachyarrhythmias in circumstances that increase sympathetic tone due to an alteration in the ion channels of the cardiac muscle. Beta-blockers are the treatment of choice. In patients with refractory arrhythmia or when there are formal contraindications for the use of drugs, implantation of an implantable cardioverter-defibrillator is indicated, with the subsequent risk of multiple discharges. Left sympathetic cardiac denervation has been proposed as a new tool.

**Keywords:** denervation, sympathectomy, ventricular tachycardia.

REVISTA CONAREC 2018;33(145):191-193 | DOI:10.32407/RCON/2018145/0191-0193

## INTRODUCCIÓN

La denervación simpática cardíaca izquierda (DCSI) es una intervención antifibrilatoria que previene en gran medida la liberación de noradrenalina en el corazón<sup>1</sup>, reduciendo potencialmente arritmias mortales mediadas adrenérgicamente. Es un tratamiento eficaz para pacientes refractarios a betabloqueantes y bloqueantes cálcicos, en los que actualmente se cree que el único tratamiento adicional disponible es el cardiodesfibrilador implantable (CDI)<sup>2</sup>. Sin embargo, la calidad de vida de estos pacientes disminuye dado que incluso el ejercicio modesto inicia taquicardias ventriculares rápidas que desencadenan terapias del CDI. Por lo tanto, representa una importante alternativa de tratamiento.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 16 años, de sexo masculino, sin antecedentes clínicos de relevancia, que a los 6 años en contexto de estudio por pérdida del sensorio (síndrome convulsivo *versus* síncope) se evidenciaron episodios de taquicardia ventricular (TV) durante el esfuerzo en estudio ergométrico y en los momentos de actividad en el Holter (**Figura 1**). Con estos elementos se diagnosticó taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica (TVCP) e inició tratamiento con betabloqueantes y bloqueantes cálcicos (atenolol/verapamilo).

Luego a los 8 años, por presentar en Holter control TV no sostenida a pesar del tratamiento con cronotrópicos negativos se decidió el implante de un CDI. Un año después cursó internación por múltiples descargas apropiadas del CDI por taquicardia ventricular durante la actividad física los días previos, por lo que se rotó esquema antiarrítmico a metoprolol y amiodarona.

Ingresó a la unidad coronaria por tormenta eléctrica sin descompensación hemodinámica por lo que se aumentó dosis de los fármacos antiarrítmicos utilizados más infusión de lidocaína (**Figura 2**). En esta instancia se decidió en conjunto con servicio de Electrofisiología realizar estelectomía y simpatectomía bilateral, presentando como complicación a las 24 hs *shock* séptico asociado a encefalopatía con posterior resolución del cuadro con antibióticos. Se decidió otorgar alta hospitalaria con indicación de tratamiento con amiodarona y metoprolol.

1. Residente de Cardiología.

2. Jefe de Residentes de Cardiología.

3. Médico de planta de Servicio de Electrofisiología.

4. Jefe de Servicio de Electrofisiología.

5. Médico de planta de Unidad Coronaria.

Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas", Buenos Aires, Rep. Argentina

✉ **Correspondencia:** Dra. Fiorella Soto Arévalo. Hospital Nac. Prof. A. Posadas. Pte. Illia s/n y Marconi, CP 1684 El Palomar, Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina. fiore1988@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 15/11/2017 | Aceptado: 30/03/2018

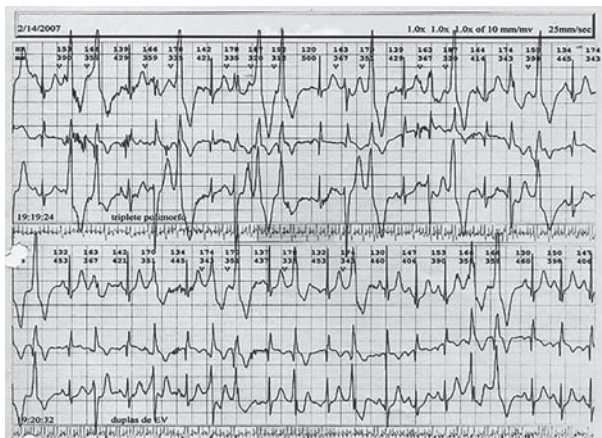


Figura 1. Holter en el que se objetiva taquicardia ventricular.

En la evolución se observó una disminución de la carga arritmica, sin presentar nuevos eventos (Figura 3).

## DISCUSIÓN

La TVCP es una canalopatía iónica cardíaca caracterizada por arritmias ventriculares desencadenadas por esfuerzo físico o estrés emocional<sup>3,4</sup>. El síncope suele ser una de sus primeras manifestaciones clínicas, presentando ECG y ecocardiograma normal, por lo que usualmente se atribuye de forma errónea a trastornos neurológicos; se establecen así retrasos en el diagnóstico de hasta 2 años desde el primer síntoma<sup>5</sup>. En el registro PACES se estimó que tres de cada cuatro niños presentan síntomas que amenazan la vida<sup>6</sup>, con un retraso diagnóstico de más de 1 año en el 38% de estos casos. La muerte súbita se reporta como presentación inicial hasta en un 30% de los casos<sup>7</sup>.

La TVCP está originada por mutaciones en genes implicados en la homeostasis del calcio de las células cardíacas. Se identifican dos genes causales: el gen del receptor de ryanodina (*RYR2*)<sup>8,9</sup>, con un patrón de herencia autosómico dominante, y el gen cardíaco de la calsecuestrina (*CASQ2*)<sup>10,11</sup> con un patrón de herencia autosómico recesivo.

Las arritmias ventriculares en la TVCP típicamente presentan un eje de QRS alterno con rotación de 180° sobre una base de latido a latido, la llamada taquicardia ventricular bidireccional. El inicio de esta actividad ectópica durante la prueba de esfuerzo se observa sistemáticamente a las frecuencias cardíacas 110-120 lpm. La complejidad y la frecuencia de las arritmias empeoran progresivamente a medida que aumenta la carga de trabajo y, si el ejercicio no se interrumpe rápidamente, la TV bidireccional puede degenerar en TV polimórfica y fibrilación ventricular.

Desde que se reconoció la naturaleza adrenérgica de estos eventos, los betabloqueantes han sido el estándar de atención. El estudio de Hayashi et al.<sup>12</sup> evidenció que los pacientes que tomaban betabloqueantes tuvieron menos eventos que los pacientes sin tratamiento, demostrando además una eficacia superior de betabloqueantes no selectivos sobre selectivos. El nadolol se mostró superior al resto de betabloqueantes en la prevención de arritmias durante la terapia. Los autores señalan que la falta de cumplimiento de la medicación es una importante causa de recurrencia de eventos arritmicos.



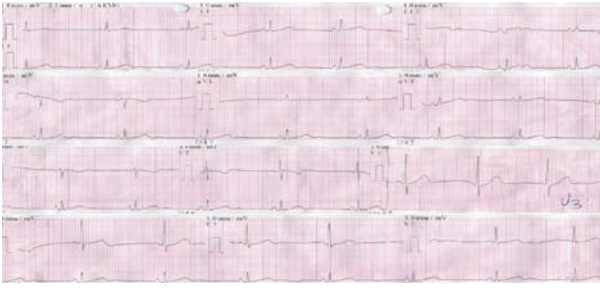
Figura 2. Electrocardiograma que evidencia taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica.

En 2011, se informó el efecto antiarrítmico de la flecainida en pacientes con TVCP que ya usan betabloqueantes. La terapia dual reduce la arritmia y los eventos, especialmente después de la falla de la monoterapia betabloqueante<sup>13</sup>. En el Registro TVCP de PACES, 51 pacientes (23%) recibieron regímenes combinados de flecainida-betabloqueante. Ninguno de los adherentes a las dosis óptimas de ambos fármacos experimentó un síncope o un paro cardíaco<sup>6</sup>.

Se plantea la implantación de un CDI como medida para prevenir la muerte súbita en pacientes con TVCP refractaria a betabloqueantes y en los sobrevivientes de paro cardíaco<sup>14</sup>. Sin embargo, los choques de CDI, al causar dolor y miedo, aumentan la liberación de catecolaminas y pueden provocar tormentas eléctricas con la posibilidad de causar la muerte (o contribuir a esta) en lugar de proporcionar una solución. Por lo mencionado, es necesario realizar una programación cuidadosa del CDI, ya que la efectividad de los *shocks* apropiados depende del mecanismo de arritmia, usualmente efectivo solo cuando el ritmo tratado es fibrilación ventricular<sup>15</sup>.

Se ha descrito el bloqueo simpático permanente mediante la DCSI como una nueva modalidad en el tratamiento de TVCP. La explicación al procedimiento es que la denervación simpática cardíaca izquierda interrumpe la principal fuente de norepinefrina liberada en el corazón, aumentando el umbral de fibrilación ventricular y la refractariedad ventricular. Dado que la denervación simpática cardíaca izquierda es una denervación preganglionar, no hay reinervación<sup>16</sup>.

El trabajo de De Ferrari et al.<sup>15</sup> proporciona evidencia de que DCSI desempeña un papel importante en el tratamiento de la TVCP, reduciendo la probabilidad de eventos potencialmente mortales, lo que inevitablemente mejora la calidad de vida de estos pacientes jóvenes y sus familias. Los resultados principales de este estudio pertenecen a los 38 pacientes que tuvieron evento cardíaco mayor (paro cardíaco, descargas del CDI, síncope arritmico) a pesar del tratamiento médico óptimo con  $\beta$ -bloqueantes o flecainida tolerados al máximo, logrando reducir significativamente los eventos cardiacos mayores (de 100% a 32%). Veintinueve pacientes tenían CDI, de los cuales un 76% presentó descargas apropiadas del CDI reduciéndose a 34%, así como también las tormentas eléctricas disminuyeron de un 38% a un 14%. Hoy en día las indicaciones aceptadas internacionalmente de DCSI incluyen: pacientes que continúan presentando eventos cardiacos pese a un tratamiento betabloqueante óptimo; pacientes portadores de CDI con descargas apropiadas repetidas; intolerancia a los efectos secundarios de los betabloqueantes; y pacientes jóvenes de alto riesgo a los cuales presumiblemente la medicación no les va a proteger completamente o como "puente" a la implantación de un CDI<sup>17</sup>.



**Figura 3.** Electrocardiograma en reposo sin presencia de arritmia ventricular.

El primer reporte de cirugía toroscópica videoasistida para DCSI para pacientes con síndrome de QT largo fue publicada en el año 2003. Este procedimiento se asocia con un menor perfil de riesgo que

la toracotomía abierta, reduciéndose además la tasa de complicaciones, con menor estadía hospitalaria. Usualmente se realiza en una hora<sup>18</sup>.

Los efectos secundarios incluyen hiperhidrosis compensatoria, rubor facial de tipo arlequín, síndrome de Horner. Sin embargo, la satisfacción de los pacientes supera los efectos adversos: el 91% de los pacientes recomienda el procedimiento a otros pacientes afectados<sup>19</sup>.

## CONCLUSIÓN

En la TVCP, cuando los betabloqueantes han fracasado y el CDI causa múltiples descargas inefectivas, la denervación cardíaca simpática puede ser una terapia adicional útil como nueva estrategia terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Palanca V, Quesada A, Trigo A, Jiménez J. Arrhythmic storm induced by AICD discharge in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(10):1079-80.
- Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, Diamant S, Birger A, Biner S, et al. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007;4(9):1149-54.
- Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc D, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: a 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91(5):1512-19.
- Liu N, Ruan Y, Priori S. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51(1):23-30.
- Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106(1):69-74.
- Roston T, Vinocur J, Maginot K, Mohhamed S, Salerno J, Potts JE, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8(3):633-42.
- Kozlovski J, Ingles J, Connell V, Hunt L, McGaughran J, Semsarian C, et al. Delay to diagnosis amongst patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 2014;176(3):1402-4.
- Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103(2):196-200.
- Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, Swan H, Devaney JM, Brahmabhatt B, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103(4):485-90.
- Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, Bahan T, Friedman E, Khoury A, et al. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001;103(23):2822-7.
- Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM, Lupoglazoff JM, Da Costa A, Sebillon P, et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002;91(8):e21-e26.
- Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009;119(18):2426-34.
- Van der Werf C, Kannankeril P, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(22):2244-54.
- Moray A, Kirk EP, Grant P, Camphausen C. Prophylactic left thoracic sympathectomy to prevent electrical storms in CPVT patients needing ICD placement. *Heart Lung Circ* 2011;20(11):731-3.
- De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, et al. Clinical management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: the role of left cardiac sympathetic denervation. *Circulation* 2015;131(25):2185-93.
- Wilde AAM, Bhuiyan ZA, Crotti L, Facchini M, De Ferrari GM, Paul T, et al. Left Cardiac Sympathetic Denervation for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med* 2008;358(19):2024-9.
- Tarrado X, Sarquella-Brugada G, Saura L, Manzanares A, Julia V, Ribo JM. Denervación cardíaca simpática izquierda en las arritmias ventriculares congénitas: experiencia inicial. *Cir Pediatr* 2014;27(2):98-101.
- Wang LJ, Wang J. Video-assisted thoracoscopic sympathectomy for congenital long QT syndromes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(4):870-3.
- Waddell-Smith KE, Ertresvaag KN, Li J, Chaudhuri K, Crawford JR, Hamill KJ, et al. Physical and Psychological Consequences of Left Cardiac Sympathetic Denervation in Long-QT Syndrome and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8(5):1151-8.