

# ARRITMIA VENTRICULAR INDUCIDA POR FÁRMACOS: ¿RIESGO ASUMIDO O SORPRESA FRECUENTE?

## VENTRICULAR ARRHYTHMIA INDUCED BY DRUGS: RISK ASSUMED OR FREQUENT SURPRISE?

CASANDRA LILÉN GODOY ARMANDO<sup>1</sup>, MARTÍN ALBERTO VILLANUEVA<sup>1</sup>, FEDERICO ZEPPA<sup>1</sup>, LUIS VARELA<sup>1</sup>, CAROLA ZAMBRANO<sup>2</sup>, PABLO KLIN<sup>3</sup>, FRANCISCO KLEIN<sup>4</sup>

### RESUMEN

La muerte súbita es causa común de muerte cardiovascular en países desarrollados. La taquicardia ventricular polimorfa, también conocida como torsades de pointes, es una de las arritmias potencialmente mortales. Esta arritmia se produce por distintas alteraciones en la repolarización ventricular. Un importante factor de riesgo para estas alteraciones son las drogas que prolongan el intervalo QT como el haloperidol, que bloquea los canales de potasio. Asimismo, existen potenciales interacciones farmacocinéticas que favorecen la aparición de toxicidad por drogas que afectan la repolarización ventricular, como sucede con los macrólidos (que bloquean canales de potasio e inhiben su propio metabolismo al inhibir CYP3A4)<sup>1</sup>.

Algunos autores consideran relevante este asunto desde el punto de vista de salud pública<sup>2</sup>, dada la prevalencia y gravedad del cuadro y la disponibilidad de tratamiento específico y prevención de su ocurrencia.

**Palabras clave:** torsades de pointes, haloperidol, muerte súbita.

### ABSTRACT

Sudden cardiac death is among the main causes of cardiovascular death in developed countries. Polymorphic ventricular tachycardia (known as Torsades de Pointes), one potentially deadly arrhythmia, is due to alterations in repolarization. An important risk factor for these alterations is the use of drugs that induce QT interval prolongation, like haloperidol, that blocks potassium channels. Some drugs have pharmacokinetic interactions recognized, as it occurs with macrolides (which block potassium channels and inhibit cytochrome P450 3A4 isoenzyme)<sup>1</sup>.

Some authors consider this fact a major issue in public health<sup>2</sup> due to the potentially fatal characteristics and prevalence of this drug-induced arrhythmia.

**Keywords:** torsades de pointes, haloperidol, death, sudden..

REVISTA CONAREC 2015;31(132):330-332 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

### CASO CLÍNICO

Mujer de 88 años hipertensa, con sobrepeso, portadora de fibrilación auricular (FA) crónica y múltiples internaciones por insuficiencia cardíaca (IC). La paciente se encontraba medicada con furosemida, eplerenona, digoxina, acenocumarol, losartán y omeprazol al ingreso.

Consultó por hiporexia, ortopnea, disnea de reposo y edemas periféricos de una semana de evolución. Al ingreso, se encontraba lúcida, hipertensa (TA 150/70 mmHg), con una frecuencia cardíaca (FC) de 45 latidos por minuto (lpm), taquipneica, con saturación de oxígeno de 94% al aire ambiente. Al examen físico presentaba adecuada perfusión periférica, se auscultaba un soplo regurgitante sistólico que aumentaba en inspiración y signos de congestión sistémica (ingurgitación yugular 3/3, fija;

edemas de miembros inferiores 2/6) y pulmonar (hipoventilación bibasal y rales crepitantes hasta campos medios).

Se realizó ECG (**Figura 1**) que evidenció ritmo de FA a 47 lpm, signos de sobrecarga ventricular derecha (VD), intervalo QT medido de 440 ms y QT corregido (por Hodges) de 417 ms.

La radiografía de tórax evidenció índice cardiotorácico aumentado, infiltrados intersticio-alveolares bilaterales y derrame pleural bilateral. Se interpretó el cuadro como IC aguda descompensada.

Al ingreso se documentó hipokalemia ( $K^+$  de 2,9 mEq/l) y función renal conservada. Se estudió mediante ecocardiograma Doppler transtorácico que evidenció: diámetros, espesores y función sistólica del ven-

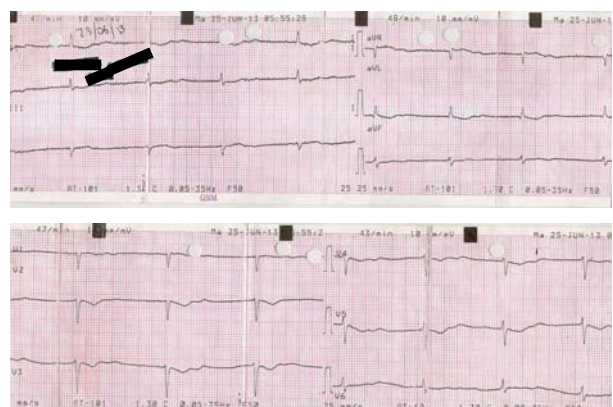
1. Residencia de Cardiología.
2. Coordinadora de Unidad de Cuidados Intensivos Telemétricos.
3. Jefe de Unidad de Cuidados Intensivos Telemétricos.
4. Jefe del Departamento de Áreas Críticas.

Hospital Universitario Fundación Favaloro, Av. Belgrano 1746. CABA, Rep. Argentina.

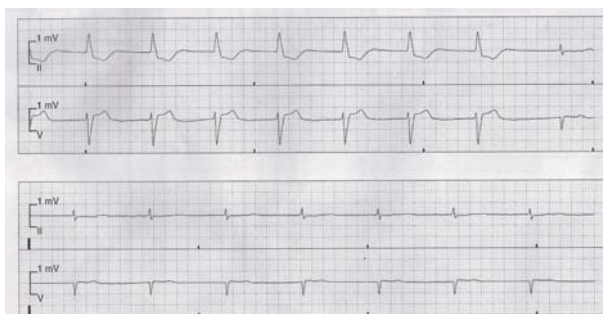
✉ **Correspondencia:** Dr. Pablo Klin | Leopoldo Marechal 922, dpto 10<sup>a</sup>, CP 1405. CABA, Rep. Argentina | [pklin@favaloro.org](mailto:pklin@favaloro.org); [cgodoy@favaloro.org](mailto:cgodoy@favaloro.org)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 22/09/2014 | Aceptado: 10/05/2015



**Figura 1.** ECG de ingreso. Fibrilación auricular de baja respuesta ventricular.



**Figura 2.** Fibrilación auricular de baja respuesta ventricular con escape nodal a 44 por minuto.

trículo izquierdo conservados, dilatación severa de ambas aurículas (AI 45 cm<sup>2</sup>, AD 42 cm<sup>2</sup>). Flujo transmitral monofásico. Dilatación moderada del VD con deterioro leve de la función sistólica. Insuficiencias aórtica y mitral leves. Insuficiencia tricuspídea severa secundaria a dilatación del anillo con presión sistólica de VD 82 mmHg.

Se inició tratamiento con vasodilatadores endovenosos (EV) (nitroprusiato), balance negativo con diuréticos EV (furosemida) y se suspendieron las drogas cronotrópicas negativas. Se realizó reposición de potasio. Se solicitó digoxinemia que fue de 1,4 ng/ml (VN: 0,8-2,0 ng/ml).

Durante el día 2 de internación la paciente intercurrió con *delirium* hiperactivo y agitación psicomotriz sin alteraciones de laboratorio o al examen físico que justificaran el cuadro. Se interpretó como *delirium* asociado a la internación en unidad de cuidados críticos en paciente añosa. Se implementó tratamiento farmacológico con haloperidol, sin respuesta a dosis iniciales por lo que requirió hasta 20 mg por vía EV.

Luego de 40 minutos de administrada la medicación se observó el trazado de la **Figura 2** en el monitoreo electrocardiográfico continuo. Se interpretó esa arritmia como TV polimorfa (**Figura 2**). La kalemia en ese momento fue de 3,4 mEq/l. La arritmia cedió con la administración de sulfato de magnesio 3 g en bolo EV lento e infusión continua de isoproterenol. El QT medido en ese momento fue de 520 ms, QTc: 492 ms. Luego del evento, la paciente permaneció en ritmo de FA de baja respuesta ventricular a 43 lpm (**Figura 3**), similar al de ingreso.

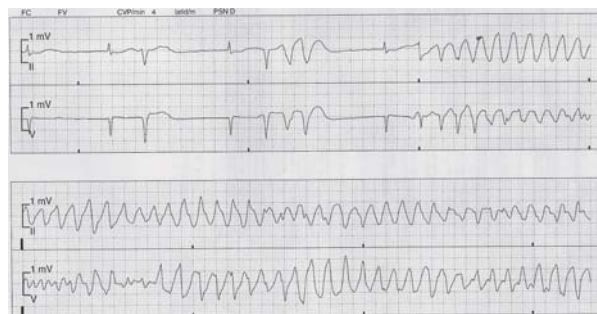
Se interpretó el cuadro como *torsades de pointes* secundaria al uso de haloperidol en paciente con uso previo de digoxina e hipokalemia<sup>3,4</sup>. Con la infusión continua de isoproterenol, se observó aumento de la respuesta cronotrópica y acortamiento del intervalo QT. Evolucionó sin recurrencia arrítmica.

La paciente resolvió el cuadro de insuficiencia cardíaca pudiendo externarse al 8° día de internación.

## DISCUSIÓN

La taquicardia ventricular (TV) polimorfa ocurre cuando la secuencia de activación ventricular presenta variaciones del QRS latido a latido. Puede estar asociada a intervalo QT normal o prolongado. Aunque la mayoría de las TV polimorfas están asociadas con síndromes isquémicos agudos, pueden darse también en ausencia de enfermedad cardíaca orgánica. La terapéutica para TV polimorfa varía de acuerdo al modo de inicio y al intervalo QT subyacente.

La isquemia miocárdica aguda es una causa generadora frecuente de esta arritmia, con intervalo QT normal. El tratamiento es la revascularización miocárdica de emergencia. En cambio, la TV polimorfa con



**Figura 3.** Patrón típico de la torsades de pointes asociada a drogas.

QT prolongado requiere una evaluación detallada de los factores desencadenantes y predisponentes. En este sentido, la torsión de puntas dependiente de pausa con QT prolongado se presenta generalmente asociada a bradicardia. Otros factores de riesgo predisponentes incluyen el género femenino, la edad, la bradicardia, el bloqueo cardíaco y los síndromes de QT largo congénito, entre otros. En cuanto a los factores adquiridos, cabe destacar el desbalance electrolítico (hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia), hipotiroidismo, el uso de medicación, incluyendo sotalol, haloperidol, metadona, eritromicina, entre otros y síndrome de QT largo adquirido.

En cuanto al tratamiento agudo, la administración EV de magnesio es una terapia razonable para pacientes con TV polimorfa e intervalo QT prolongado<sup>5</sup>. En todos los casos, es recomendable mantener el potasio sérico en niveles superiores a 4,5 mEq/l.

Cuando ocurre en contexto de bradicardia o bloqueo cardíaco, la torsión de puntas debería ser manejada con isoproterenol o marcapasos transitorio, seguido de la implantación de marcapasos definitivo en casos refractarios una vez discontinuados los factores desencadenantes.

Siendo la *torsades de pointes* una arritmia infrecuente, existen condiciones clínicas y terapéuticas de la práctica diaria que favorecen su aparición. Por un lado, los pacientes añosos son más susceptibles a la toxicidad por fármacos (digitálica, por ejemplo) debido a que existe una disminución en la tasa de filtrado glomerular dependiente de la edad (aun con cifras de creatinina dentro de rango de la normalidad) y las interacciones farmacológicas por los múltiples tratamientos indicados, principalmente en pacientes añosos, entre otros. En este caso, la coexistencia de hipokalemia asociada al uso de diuréticos potencia la aparición de toxicidad digitálica, dado que la digoxina y el potasio compiten por la bomba de Na/K ATPasa, lo que resulta en mayor captación de digoxina en el miocardio en presencia de hipokalemia. La intoxicación digitálica puede presentar manifestaciones extracardíacas como la anorexia o hiporexia descritas en esta paciente, incluso con concentraciones normales de digoxina en sangre. También pueden aparecer síntomas neuropsiquiátricos como fatiga, debilidad muscular, alteraciones en la personalidad e incluso delirio y psicosis, conocidas como *delirium digitalis*<sup>6</sup>.

En cuanto a la TV polimorfa, si observamos la **Figura 2** veremos la presencia de 3 latidos de taquicardia ventricular, una pausa y un latido sinusal con intervalo QT prolongado y deformado y el inicio nuevamente de TV polimorfa. El patrón de presentación de ciclo corto, seguido de uno largo es típico de la *torsades de pointes* asociada a drogas<sup>7</sup>. Se reconocen como factores de riesgo para prolongación de QT adquirida y

desarrollo de TV polimorfa, en esta paciente mujer de edad avanzada, la presencia de insuficiencia cardíaca con cardiopatía de base, el tratamiento con digitálicos, la bradicardia y la hipokalemia<sup>3-7</sup>.

## CONCLUSIÓN

La *torsades de pointes* es una arritmia infrecuente que puede presentarse con el uso de fármacos que prolonguen el intervalo QT. Esta arritmia puede degenerar en FV y muerte, por lo cual constituye una

emergencia médica. Luego del tratamiento inicial, se deben analizar los factores predisponentes que pudieron favorecer la aparición de dicha arritmia y, en particular, evaluar detalladamente la lista de fármacos y las alteraciones en el ritmo cardíaco de base que pudieran ser modificables, para intentar prevenir la recurrencia del cuadro.

Dado que la torsión de puntas es una arritmia grave, reconocer y tratar los factores predisponentes modificables en pacientes de riesgo parece ser la mejor opción para reducir la aparición de esta arritmia potencialmente mortal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brill F, Gonzalez C, Di Girolamo G. Antimicrobial agents associated with QT interval prolongation. *Current Drug Safety* 2010;5:1-9.
2. Myerburg RJ, Interian A, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80:10F-19F.
3. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker B. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(1):16-23.
4. Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, Kjaerulf Jensen H, Toft E, Nielsen J, et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *European Heart Journal* 2014;35:1306-1315.
5. Eifling M, Razavi M, Massumi A. The evaluation and management of electrical storm. *Tex Heart Inst J* 2011;38(2):111-121.
6. Bhatia SJS. Digitalis toxicity – turning over a new leaf?. *West J Med* 1986;145:74-82.
7. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.