

«Torsades de pointes» y farmacogenómica, amenaza latente en los servicios de urgencias

(Torsades de pointes and pharmacogenomic latent life-threatening in the setting of emergency department)

Eduardo Quintero Aguirre,* José Sevilla Bacilio,** Itzia Pamela Sánchez Bolaños,***
Melanie Segoviano Sandoval***

RESUMEN

«Torsades de pointes» (TdP) es una taquiarritmia ventricular polimorfa potencialmente letal, caracterizada por cambio en la amplitud y morfología del complejo QRS, precedida por un QT prolongado, adquirido o congénito.^{1,2} En niños críticamente enfermos con lesión severa del Sistema Nervioso Central constituye un riesgo latente,³ aquí se presenta el caso de un preescolar con lesión neurológica severa, secundaria a casi ahogamiento que en su electrocardiograma tuvo un QT prolongado no congénito con desarrollo de TdP, en el episodio agudo fue tratado con sulfato de magnesio y propranolol como preventivo,^{4,5} controlándose la arritmia y logrando una estabilidad hemodinámica. Factores cardiacos que dan lugar al TdP son: insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo al miocardio y síndrome de QT prolongado congénito,⁵ y factores extracardiacos: sexo, abuso de medicamentos, modificaciones electrolíticas por mediación de los mecanismos farmacogenéticos complejos.⁶⁻¹⁰ El diagnóstico debe de ser oportuno y el seguimiento con electrocardiograma impreso.^{11,12}

Palabras clave: *Torsades de pointes, arritmia, QT prolongado adquirido, farmacogenómica.*

SUMMARY

Torsades de Pointes is a polymorphic lethal potentially ventricular taquiarhythmia characterized by a change in the amplitude and morphology of the QRS complexes, consequence previously QT long acquired or congenital. In patients with severely injury of the CNS it is a latent risk. We present the case of a child with neurological impairment secondary to near drowning who present non-congenital QT long and late develop TdP the treatment was magnesium sulfate for the acute episode and propranolol for prevention controlling the arrhythmia and become hemodynamic stability. Other risk factors in the development of TdP are as cardiac (congestive heart failure, a QT myocardial infarction, congenital long QT syndrome) and such as extracardiac (female sex, polipharmacy, electrolytes imbalance) mediated pharmacogenomic complex mechanisms. The diagnosis has to be opportune and the outcome with electrocardiogram impressed.

Key words: *Torsades de pointes, arrhythmia, acquire long QT syndrome, pharmacogenomic.*

Los niños en estado crítico en el Servicio de Urgencias, están expuestos a múltiples riesgos de morbilidad ocasionada por disfunción orgánica múltiple; uno de estos riesgos ocasiona lo que se conoce como «arritmias letales»; a este respecto se sabe que el

torsades de pointes (TdP) tiene como característica un QTc premonitorio alargado,^{10,13-15} arritmia que puede evolucionar con la posibilidad de autolimitarse, ser recidivante, o llegar a una fibrilación ventricular. El TdP fue descrito en 1966 por Dessertenne y cols.⁷ como una taquiarritmia ventricular polimorfa, que se caracteriza por un QRS que va cambiando de positivo a negativo alrededor del eje isoelectrónico, es de ahí el nombre simbólico de TdP o «torcimiento de puntas»;¹⁶ éste generalmente comienza en forma súbita y no con una arritmia sostenida, por lo que se puede conocer el ritmo de base y comprobar la prolongación del intervalo QT.¹⁷

* Jefe de Servicio de Urgencias HMP Xochimilco SEDESA.

** Pediatra Intensivista adscrito al Servicio de Urgencias HMP Xochimilco SEDESA.

*** Alumna del cuarto año de la Facultad de Medicina, UNAM.

Esta arritmia se ha propuesto considerarla como alargamiento de la repolarización ventricular ocasionada por la estructura y función anormal de los canales iónicos, y las proteínas involucradas en este proceso¹⁸ resultando: un bloqueo del componente rápido de la corriente rectificadora demorada de K⁺ (IKr), lo que prolonga la duración del potencial de acción ocasionando el TdP.¹⁶ En los enfermos hospitalizados hay diversos factores que han sido atribuidos al síndrome de QT alargado: cardiacos (falla cardíaca congestiva, infarto al miocardio, síndrome de QT prolongado congénito) y extracardiacos (género femenino, alteraciones electrolíticas como hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y fármacos como la clindamicina, eritromicina, cisaprida, algunos diuréticos y antineoplásicos)^{6,9,15} y también se menciona un mecanismo celular similar al de TdP,¹⁹⁻²¹ y hasta ahora se relaciona

nan seis variantes genéticas con canales iónicos, LQT1 y LQT2 con los canales lentos de potasio y LQT3 con los canales de sodio;^{22,23} por otra parte, el síndrome de QT adquirido, en corazones sanos, se considera consecuencia de interacciones fármaco-genómicas complejas.^{7,10,24}

PRESENTACIÓN DEL CASO

Niño sano de un año de edad que es recibido en el Servicio de Urgencias, su madre refiere haberlo encontrado inconsciente y sumergido en un recipiente con agua (de la cintura hacia arriba) con relajación del esfínter anal y con cianosis; a la exploración física se le encontró en paro cardiorrespiratorio, frecuencia cardiaca de 60 por minuto, sin esfuerzo respiratorio, con cianosis generalizada y con restos de alimentos en boca, narinas y tráquea, se le

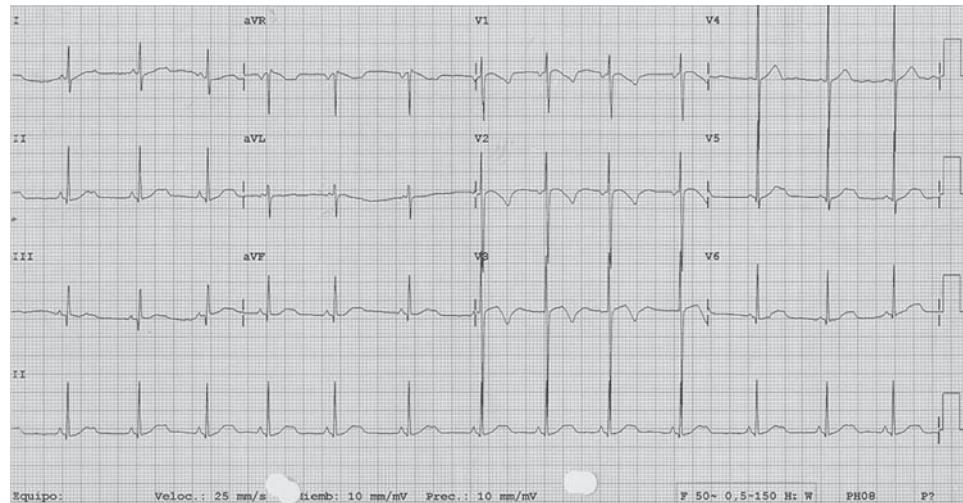


Figura 1.

Electrocardiograma inicial: ritmo sinusal, intervalos PR 0.12", QT 0.28" y QTc 0.422", sin alternancia de T.

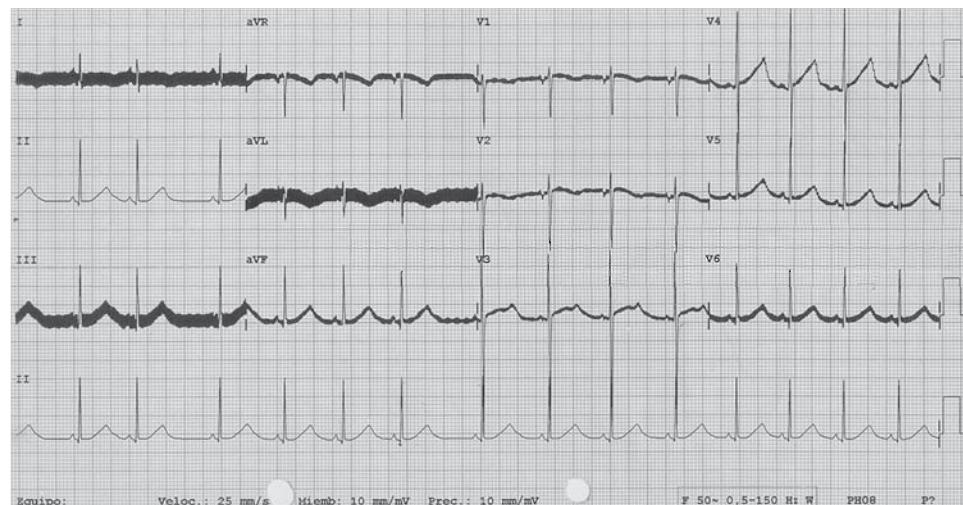


Figura 2.

Electrocardiograma a los cinco días de estancia intrahospitalaria: ritmo sinusal, PR 0.12", dispersión de QTc de 0.470" a 0.530".



Figura 3.

Electrocardiograma al quinto día, torsade de pointes con tendencia a la autolimitación espontánea de la arritmia, contrastando las morfologías normales de V4 a V6 respecto otras derivaciones.



Figura 4.

Electrocardiograma al séptimo día de estancia intrahospitalaria, Torsades de pointes con morfología típica y complejos QRS irregulares con taquicardia ventricular no sostenida.

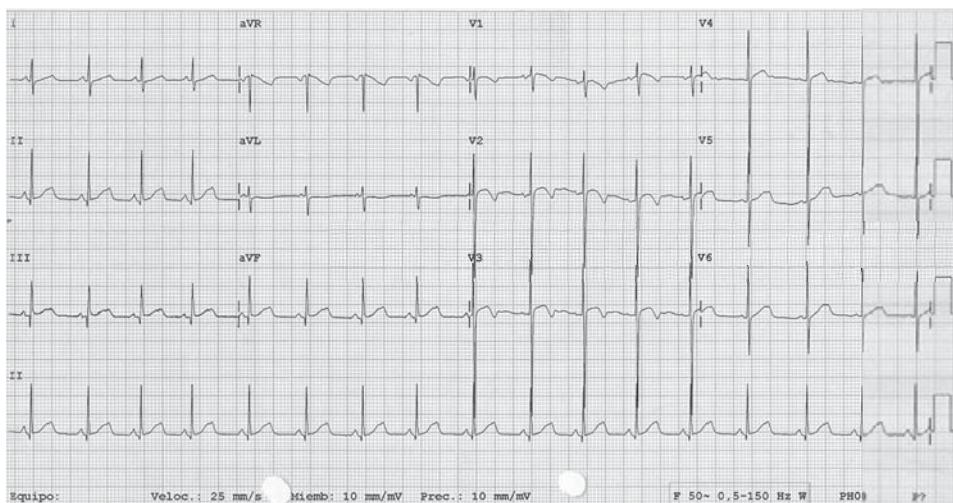


Figura 5.

Electrocardiograma al terminar el tratamiento con sulfato de magnesio y propranolol: PR 0.12", dispersión de QTc 0.370" a 0.424" y sin alternancia de T.

hicieron maniobras avanzadas de reanimación cardiopulmar (RCP), ameritando ventilación mecánica, inotrópicos y vasopresores para mantener la estabilidad hemodinámica, se inicia su manejo para el edema cerebral con furosemida, solución hipertónica de Na+ y DFH. El electrocardiograma post RCP fue normal (*Figura 1*); 24 horas después de su ingreso tuvo un pico febril y por sospechar en él neumonía por aspiración, se le indica triple esquema de antibióticos. A las 48 horas de su ingreso tuvo hipertensión y taquicardia, se disminuyó la administración de aminas e inotrópicos y se le inició manejo con hidralazina; cinco días después de su ingreso, se le observó alargamiento del QTc (*Figura 2*) con una dispersión de 0.470" a 0.530": desarrollando TdP, con tendencia a la autolimitación en algunos episodios (*Figura 3*), prolongándose éste por 48 horas más (*Figura 4*) y los estudios de laboratorio reportaron concentraciones normales de Na, Cl, K, Ca, P y Mg. Se le indicó sulfato de Mg por los eventos agudos de TdP y propranolol como prevención, logrando a las 72 horas la corrección del QTc y observando una dispersión de 0.370" a 0.424" en los electrocardiogramas subsecuentes (*Figura 5*) y sin reincidencia de la arritmia durante el tiempo de su hospitalización. En cuanto a su evolución neurológica, ésta fue mala en estado vegetativo y con crisis convulsivas.

A los diez días de su ingreso se trasladó a su institución como derechohabiente, se encontraba hemodinámicamente estable y con electrocardiograma normal.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de un niño que desarrolló *torsades de pointes* al quinto día de la post-reanimación cardiopulmonar, destacando los siguientes factores de riesgo: 1) lesión neurológica grave con hipoxia y secuelas de crisis convulsivas y estado vegetativo;^{3,7} 2) el empleo excesivo de medicamentos usados en este caso fueron la clindamicina y furosemida como torsadogénicos.⁴ Los mecanismos anatómico-moleculares que prolongan la QT en los casos no congénitos, por acción farmacológica, contemplan una función y estructura anormal de los canales iónicos y proteínas asociadas a la repolarización tardía y perturbadas por la acción del fármaco (mecanismos farmacogenómicos);^{7,9,24} 3) en cuanto a factores de género, se ha señalado que es más frecuente en el género femenino con una relación 3:2;^{22,25} 4) la hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia son factores que alargan el QT y predisponen el desarrollo de la arritmia, en este niño los electrolitos (Na, K, Cl, Ca, P, Mg) se mantuvieron en niveles normales en su estancia hospitalaria,^{1,5} 5) las evidencias señalan en la literatura que la prolongación del QT por sí sola no es suficiente y que la heterogenei-

Cuadro I. Valores diagnósticos de intervalo QT prolongado según corrección por la fórmula de Bazett (QTc).

Valor	I-15 años	Hombre adulto	Mujer adulta
Normal	< 440	< 430	< 450
Límite	440-460	430-450	450-470
Prolongado	> 460	> 450	> 470

Tomado de Asenjo RG. Intervalo QT prolongado: un factor de riesgo de muerte súbita frecuentemente olvidado. *Rev Chil Cardiol.* 2009; 28: 397-400.

dad de la repolarización es necesaria para dar lugar a una respuesta arritmogénica; los mecanismos de por qué en todos los casos no ocurre un QT prolongado se producen en la arritmia que comprende activaciones e inhibiciones de genes por mecanismos farmacogenómicos complejos.²⁴

En este caso hubo factores subyacentes especialmente en una lesión neurológica profunda, en el estado post-paro del miocardio y el empleo de polifarmacia; en el electrocardiograma (EKG) post-paro no hubo signos premonitorios de pro-arritmia: como T aplanada, onda U o la alternancia del eje de T,¹¹⁻¹³ 6) la prevención de este tipo de arritmias es una preocupación actual y cada vez es mayor el número de medicamentos no cardiovasculares identificados como arritmogénicos. Los límites de QTc de acuerdo con la fórmula de Bazett^{10,11,14,15,23} son los siguientes (*Cuadro I*):

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La prevención de arritmias letales en servicios no cardiológicos, debe incluir la vigilancia electrónica continua del EKG, y considerar los factores de riesgo cardiológico y neurológico, así como también el empleo de numerosos medicamentos. La lectura cuidadosa de los EKG en la búsqueda de signos premonitorios de una T aplanada, la onda U y la alternancia del eje de T¹² así como la medición del QT y QTc empleando la fórmula de Bazett de sencilla aplicación clínica.^{10,11,13-15,23}

Referencias

1. Fish FA, Gillette PC, Benson DW Jr. Proarrhythmia, cardiac arrest and death in young patients receiving encainide and flecainide. The Pediatric Electrophysiology Group. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18: 356-365.
2. Moss AJ, Schwartz PJ. 25th Anniversary of the International long-QT Syndrome Registry: an ongoing quest to uncover the secrets of long-QT syndrome. *Circulation.* 2005; 111 (9): 1199-1201.
3. Moss A. Long QT syndrome. *JAMA.* 2003; 289 (16): 2041-2044.
4. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Villain E, Fressart V, Simon F, Bozio A. Long QT syndrome in neonatos: conduction disorders associated with HERG mutations and sinus bradycardia with KCNQ1 mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 826-830.

5. Vetter LV. Clues or miscues? How to make the right interpretation and correctly diagnose long-QT syndrome. *Circulation*. 2007; 115: 2595-2598.
6. Pham VT, Rosen RM. Sex, hormones, and repolarization. *Cardiovascular Research*. 2002; 53: 740-751.
7. Editorial. Sympathetic modulation of the long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2002; 23: 975-993.
8. Carruth JE, Silverman ME. Torsade de pointe atypical ventricular tachycardia complicating subarachnoid hemorrhage. *Chest*. 1980; 78: 886-888.
9. Zareba W. Challenges of diagnosing long QT syndrome in patients with nondiagnostic resting QTc. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1962-1964.
10. Asenjo RG. Intervalo QT prolongado: un factor de riesgo de muerte súbita frecuentemente olvidado. *Rev Chil Cardiol*. 2009; 28: 397-400.
11. Muñoz CJ. Síndrome de QT largo y torsade de pointes. *Emergencias*. 2004; 16: 85-92.
12. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J*. 1990; 63: 342-344.
13. Antzelevitch C. Sympathetic modulation of the long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2002; 23: 1246-1252.
14. Gómez GM, Benck DC, Santamaría DH. Síndrome de QT largo en pediatría. *Rev Mex Pediatría*. 2008; 75 (3): 121-131.
15. Extramiana F, Tatar C, Maisond'Blanche P, Denjoy I, Messali A, Dejode P et al. Beat-to-beat T-wave amplitude variability in the long QT syndrome. *Europace*. 2010; 12 (9): 1302-1307. doi: 10.1093/europace/euq137. Epub 2010 May 14.
16. Roden DM. Long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2008; 358: 169-176.
17. Dave J, Rottman JN. Torsade de Pointes. <http://emedicine.medscape.com/article/1950863-overview#showall>.
18. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J. Effectiveness and limitations of β-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2000; 101: 616-623.
19. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995; 80(5): 795-803.
20. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation*. 2000; 102: 1178-1185.
21. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Noda T, Miyoshi S, Ding WG et al. Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 300-307.
22. Spazzolini C, Mullally J, Moss AJ, Schwartz PJ, McNitt S, Ouellet G et al. Clinical implications for patients with long QT syndrome who experience a cardiac event during infancy. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 832-837.
23. Locati ET. QT interval duration remains a major risk factor in long QT syndrome patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1053-1055.
24. Roden DM. Proarrhythmia as a pharmacogenomic entity: a critical review and formulation of a unifying hypothesis. *Cardiovasc Res*. 2005; 67 (3): 419-425.
25. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010; 121: 1047-1060: originally published online February 8, 2010 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.

Correspondencia:

Dr. Eduardo Quintero Aguirre
Río Mezcalapa Núm. 48,
Col. Paseos de Churubusco, 09030,
Del. Iztapalapa, México, D.F.
Tel: 56574879
E-mail: dr.eduardoq@hotmail.com