

Repolarización ventricular en la terapia oncológica

Dra. Margarita Dorantes Sánchez¹✉ y Dr. Manuel Bazán Milián²

¹Servicio de Arritmias y Estimulación Cardíaca, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

²Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 11 de enero de 2019
Aceptado: 21 de febrero de 2019

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

QT: intervalo QT
QTl: intervalo QT largo
QTdP: QT largo
TdP: torsión de puntas
TP-Tf: $T_{PICO}-T_{FINAL}$

RESUMEN

Se discuten los procesos de despolarización y repolarización ventriculares, con su falta de uniformidad y su heterogeneidad, tanto en pacientes con corazón sano como en aquellos enfermos, cuestión de rangos. Se analizan las mediciones que expresan las características de la repolarización ventricular: el intervalo QT y otras mediciones incluso más fidedignas como el intervalo $T_{PICO}-T_{FINAL}$, su dispersión y otras. Se precisa la existencia del signo y del síndrome de QT largo, así como los tres procesos básicos de la arritmogenia: la heterogeneidad, la alternancia y la dispersión, con las diferencias de los potenciales de acción en las tres zonas del miocardio ventricular. Se precisan los factores de riesgo del QT largo (común con esta terapia), de las arritmias ventriculares (en especial la torsión de puntas, extremadamente rara en estos casos) y se discute la necesidad de valorar datos clínicos, eléctricos, comorbilidades, conflictos agregados y las medidas a tomar en estos pacientes.

Palabras clave: Repolarización ventricular, Terapia oncológica, Antineoplásicos, Arritmias cardíacas, Intervalo QT

Ventricular repolarization in cancer therapy

ABSTRACT

Ventricular depolarization and repolarization processes are discussed, including their differences and heterogeneity both in patients with a healthy/sick heart, a matter of ranges. Measurements expressing the characteristics of ventricular repolarization are analyzed: the QT interval and other even more reliable measurements such as the $T_{PEAK}-T_{END}$ interval, its dispersion and others. We emphasize on the existence of the long QT syndrome (and sign) and the three basic processes of arrhythmogenesis: heterogeneity, alternation and dispersion, with differences in action potentials in the three zones of the ventricular myocardium. The risk factors of long QT (common in this therapy) and ventricular arrhythmias (especially torsades de pointes, extremely rare in these cases) are highlighted. The need to assess clinical and electrical features, comorbidities, aggregate conflicts, and management of these patients is also discussed.

Keywords: Ventricular repolarization, Cancer therapy, Antineoplastic agents, Cardiac arrhythmias, QT interval

✉ M Dorantes Sánchez
Instituto de Cardiología y Cirugía
Cardiovascular.
17 N° 702, Vedado, CP 10400. Plaza
de la Revolución. La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
dorantes@infomed.sld.cu

GENERALIDADES DE LAS ARRITMIAS VENTRICULARES

Existe una relación estrecha entre la terapia oncológica y los procesos cardiovasculares que pueden ocurrir en estos pacientes, por lo tanto es im-

prescindible que exista una relación armoniosa entre los oncólogos y los cardiólogos a la hora de enfrentar estos conflictos y tomar las decisiones más adecuadas. En este trabajo se enfocan los problemas relacionados con la terapia oncológica y las alteraciones de la repolarización ventricular.

El segundo autor trabaja en el funcionamiento del primer grupo de Cardio-Oncología en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, con planes futuros de crear unidades en otros hospitales del país. Lo cual redundaría en beneficio de estos pacientes, al enfocar la estratificación de riesgo cardiovascular, su temprana detección, prevención y tratamiento. Todo ello en estrecha relación con los oncólogos, quienes guían y trazan las estrategias a seguir.

Un concepto básico previo

En los procesos de despolarización y repolarización ventriculares, no existe uniformidad ni homogeneidad, sino todo lo contrario, heterogeneidad y falta de uniformidad en la formación y conducción del impulso a nivel de todas las estructuras del sistema eléctrico del corazón, tanto en pacientes con cardiopatía estructural como en sujetos normales. Es cuestión de rangos¹.

Intervalo QT y otros

El intervalo QT (IQT) evidencia la duración total de la despolarización y de la repolarización; el $T_{\text{PICO}} - T_{\text{FINAL}}$ ($T_p - T_f$) expresa la dispersión de la repolarización ventricular, es decir, la no uniformidad de la recuperación. No sólo es importante el IQT sino otras medidas, incluso mejores, para evaluar la repolarización ventricular¹⁻³.

Intervalo QT largo

El intervalo QT largo (IQTL) adquirido es más frecuente que el congénito, con el cual presenta algunas semejanzas. Debe recordarse que puede haber signo de QT largo (QTL) y síndrome de QTL, el primero es la mera presentación del signo eléctrico; en el segundo se presentan episodios sincopales o eventos de muerte súbita. Aunque durante la evolución clínica, el signo puede transformarse en síndrome y la conducta a seguir, por supuesto, será diferente⁴.

Arritmogénesis y las células M

Existen tres procesos fundamentales en relación con la arritmogénesis: la alternancia, la heterogeneidad, y la dispersión espacial y temporal. La fisiopatología

de estas alteraciones tiene su base en los potenciales de acción y sus diversas características en las tres zonas del miocardio ventricular: el epicardio, el endocardio y el miocardio medio. De tal manera que la duración del potencial de acción epicárdico expresa el QT pico en tanto la del miocardio medio representa la repolarización completa, hasta el final de la onda $T^{1,5-8}$.

El orden de inicio del potencial de acción es: endocárdico, epicárdico y miocárdico medio; en tanto el final del potencial sigue este orden: epicardio, endocardio y miocardio medio. Las células M son un híbrido entre las de Purkinje y el tejido ventricular, con diferencias iónicas, electrofisiológicas y farmacológicas entre los tres tipos celulares. La heterogeneidad eléctrica de la repolarización ventricular se presenta a nivel transmural y transeptal, en enfermos y en sanos. La zona M tiene un potencial de acción más prolongado que el del endocardio y el del epicardio, aún más si la frecuencia cardíaca es baja o si se emplean ciertos fármacos antiarrítmicos^{1,5-7}.

La zona M es una subpoblación de células con propiedades electrofisiológicas únicas, que mejoran la eficiencia de bomba pero aumentan la inestabilidad eléctrica, que resulta compensada por las zonas epicárdica y endocárdica¹.

Factores de riesgo

Recuérdense algunos factores de riesgo que propician el aumento del IQT y pueden originar torsión de puntas (TdP) por fármacos^{9,10}:

- Genéticos: Susceptibilidad genética, mutaciones.
- Congénitos: IQTL congénito subclínico.
- Sexo y edad: Sexo femenino (dos veces más riesgo), mayor edad.
- Alteraciones electrolíticas: Hipomagnesemia, hipocaliemia, hipocalcemia.
- Fármacos: Empleo de diuréticos (independientemente de las alteraciones electrolíticas) y digitálicos, alta concentración de algunos medicamentos (excepto la quinidina), empleo de más de un fármaco antiarrítmico, administración endovenosa rápida de un medicamento.
- Enfermedad cardíaca asociada: hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca con baja fracción de eyección, insuficiencia mitral, prolapso valvular mitral, miocardiopatías, valvulopatías.
- Comorbilidades: Enfermedad renal o hepática.
- Arritmias cardíacas: Arritmias ventriculares (extrasístoles con intervalo corto de acoplamiento, taquicardia ventricular no sostenida), bloqueo

aurículo-ventricular, bradicardia.

- Marcadores electrocardiográficos: IQTL, posdespolarizaciones tempranas, reciente reversión de un episodio de fibrilación auricular, Tp-Tf anormal, muescas de la onda T, cambios del IQT o TU postextrasistólica, morfología TU, T bifásica, U prominente, gran onda U postextrasistólica, TU aberrante o gigante, inestabilidad latido a latido, aberrancia de la onda T luego de un RR largo.

También existen factores de riesgo para el origen de la TdP, que se muestran en el **recuadro 1**.

Recuadro 1. Factores de riesgo para el origen de la torsión de puntas^{9,10}.

- Inicio de la arritmia con TU gigante
- TU anormal
- Posdespolarizaciones tempranas
- Ascenso lento del QRS de la extrasístole ventricular
- Ciclo corto-largo-corto
- Pausas
- Mayor duración del QRS del primer latido de la torsión de puntas
- Menor ángulo del QRS
- U prominente
- Alternancia de QT-T (en duración, configuración, polaridad, amplitud);
- Fragmentación del QRS
- QT largo
- T _{PICO} -T _{FINAL} anormal

Dispersión y heterogeneidad

La dispersión espacial y temporal puede presentarse entre base y ápex, *septum* y paredes libres, pared miocárdica y entre ambos ventrículos (circunferencial). En corazones normales puede existir dispersión hasta de 55 ms y refleja la no uniformidad de la repolarización ventricular, dentro de ciertos límites. La heterogeneidad se presenta en cuanto a las ondas R, J y T, si se comparan sus características en un sujeto reanimado de un evento de muerte súbita con quien no lo haya tenido⁵⁻⁸.

Otras mediciones

Debe recordarse que el QTL no es un marcador perfecto de riesgo de arritmias ventriculares malignas (fibrilación y taquicardia ventriculares o muerte) y que el Tp-Tf (dispersión transmural de la repo-

larización, valor normal 100 ms) es más valioso que el QTc e igualmente su dispersión (valor normal 20 ms). Por otro lado, no todo QTL lleva a TdP^{1,3,11-13}.

Factores que contribuyen al alargamiento del IQT

En los pacientes que reciben terapia contra el cáncer se presentan otros conflictos que contribuyen al alargamiento del IQT¹⁴⁻¹⁶:

1. Condiciones coexistentes: mayor edad, sexo femenino, hipotiroidismo, síndrome de QTL congénito, fiebre, enfermedades cardíacas como: disfunción del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica, bradicardia, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar, ic-tus.
2. Medicamentos concomitantes: antidepresivos, antifúngicos, antihistamínicos, antieméticos, antibióticos, antipsicóticos, antianginosos, laxantes, fármacos antiarrítmicos.
3. En relación con la terapia anticancerígena: pobre ingesta oral, deshidratación, alteraciones electro-líticas, náuseas, vómitos, diarreas, diabetes mal controlada, disfunción hepática, insuficiencia renal.

Dónde medir el QT y algunas cifras

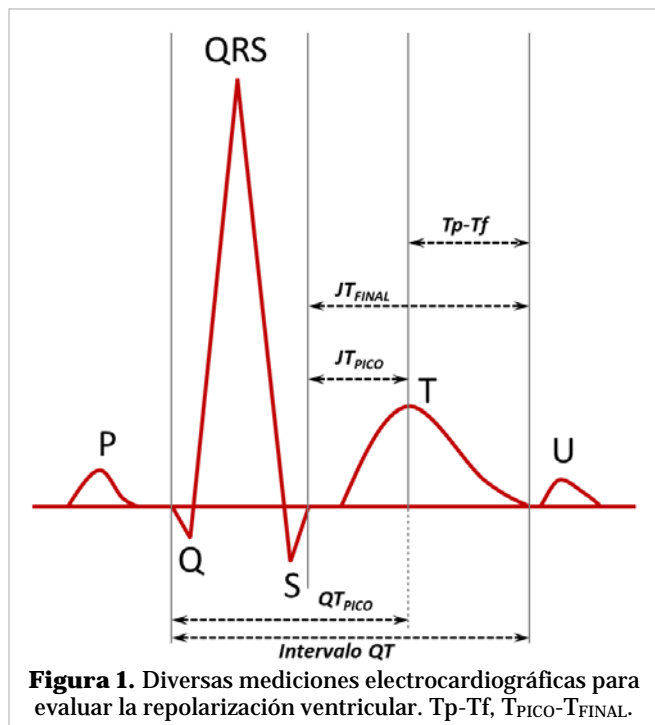
El QT debe medirse en la derivación con el inicio del QRS más temprano y el final de la onda T más tardío, y siempre donde se vea con más precisión. Algunos autores señalan como QTc normal aquel mayor de 360 ms y menor de 460 ms en la mujer adulta; y mayor de 350 ms y menor de 450 ms en el hombre adulto. Existen condiciones especiales en las cuales se dificultan estas mediciones, casos con: bloqueo de rama, marcapaso implantado, PR prolongado y ritmo de la unión con presencia de onda U^{2,4,11,14,15}.

Cómo valorar la repolarización ventricular

Existen varias mediciones posibles (**Figura 1**), ¿cuál es la mejor?: QT, QTc, QT_{PICO}, JT_{PICO}, Tp-Tf, JT_{FINAL}, dispersión del QT, dispersión del Tp-Tf. Todas son útiles pero algunas más confiables, como el Tp-Tf y su dispersión^{2,3,11-13}.

Mecanismos que inducen arritmias en la terapia oncológica

Los mecanismos de la terapia contra el cáncer que inducen arritmias, no están bien definidos, existen los primarios que disminuyen las vías críticas moleculares para el desarrollo de arritmias y los secundarios (más comunes) por daño epicárdico, pericár-



dico y endocárdico (por isquemia o inflamación). Estos mecanismos pueden agruparse, como se muestra en el **recuadro 2**.

Estrategia para valorar trastornos de la repolarización ventricular

Desde el punto de vista cardiológico, en un paciente que recibe terapia anticancerígena, deben valorarse a) en la clínica: el síncope, las palpitaciones rápidas, el desmayo y el vértigo; b) en los electrocardiogramas: el aumento del IQT (se dice que antes de la terapia, el 6% presenta prolongación del QTc), y c) otros factores como el estado de las vías de eliminación (riñón e hígado), empleo de fármacos sinérgicos con la terapia que modifica el QTc e inhibidores del metabolismo de medicamentos anticancerígenos que aumentan el QT¹⁴⁻¹⁶.

Otros mecanismos de QT prolongado

Como queda dicho, los mecanismos de aumento del QT en esta terapia no están bien conocidos, se han considerado la interacción con la función normal de las proteínas de los canales de potasio en los cardiomiocitos (hERG) y otros. Se produce aumento del QT y de su dispersión, con onda T bifásica, potenciales tardíos en la meseta de las células de Purkinje, aumento preferencial de la duración del potencial de acción mediomiocárdico, aumento de la

dispersión transmural de la repolarización (incluso más importante que el aumento del IQT). Estos casos semejan el síndrome de QTL tipo 2 (**Figura 2**), con onda T bifásica y posible sustrato de TdP¹⁴⁻¹⁶. Al valorar el QTL en la terapia anticancerígena, es necesario tomar en cuenta las comorbilidades, los factores de riesgo y el aumento inicial del QT. Se ha observado que, en general, el riesgo para presentar estas complicaciones se presenta de manera más tardía¹⁴⁻¹⁶.

Riesgo del aumento del QT y de las arritmias

En 173 publicaciones relevantes, se considera que el aumento del QTc es un riesgo más común con el tratamiento convencional (antraciclinas), en el no convencional varía del 0-22%. Se considera grave si es mayor de 500 ms (0-5%). Sin embargo, las arritmias (TdP, fibrilación y taquicardia ventriculares, y la muerte súbita cardíaca) son extremadamente raras. Si el QTc es mayor de 500 ms o mayor de 60 ms comparado con el basal, debe evaluarse la supresión del medicamento¹⁴⁻¹⁶.

Medidas a tomar

En casos graves pueden adoptarse las siguientes medidas: sulfato de magnesio endovenoso, isoproterenol.

Recuadro 2. Mecanismos que inducen arritmias en la terapia oncológica¹⁴⁻¹⁶.

1. Afectación directa del corazón

- Cáncer primario
- Metástasis al corazón
- Amiloidosis cardíaca

2. Trastornos electrolíticos

- Vómitos
- Diarrea
- Disbalance inducido por drogas

3. Factores independientes de la terapia anticancerígena

- Previo sustrato básico para las arritmias
- Arritmias luego de cirugía de cáncer
- Radiación que puede inducir pericarditis, aterosclerosis
- Medicaciones adyuvantes, antieméticos y otros

4. Efecto sobre los miocitos cardíacos

- Bloqueo hERG (*human Ether-a-go-go-Related Gene 2*)
- Homeostasis anormal de calcio
- Injuria mitocondrial
- Apoptosis cardíaca

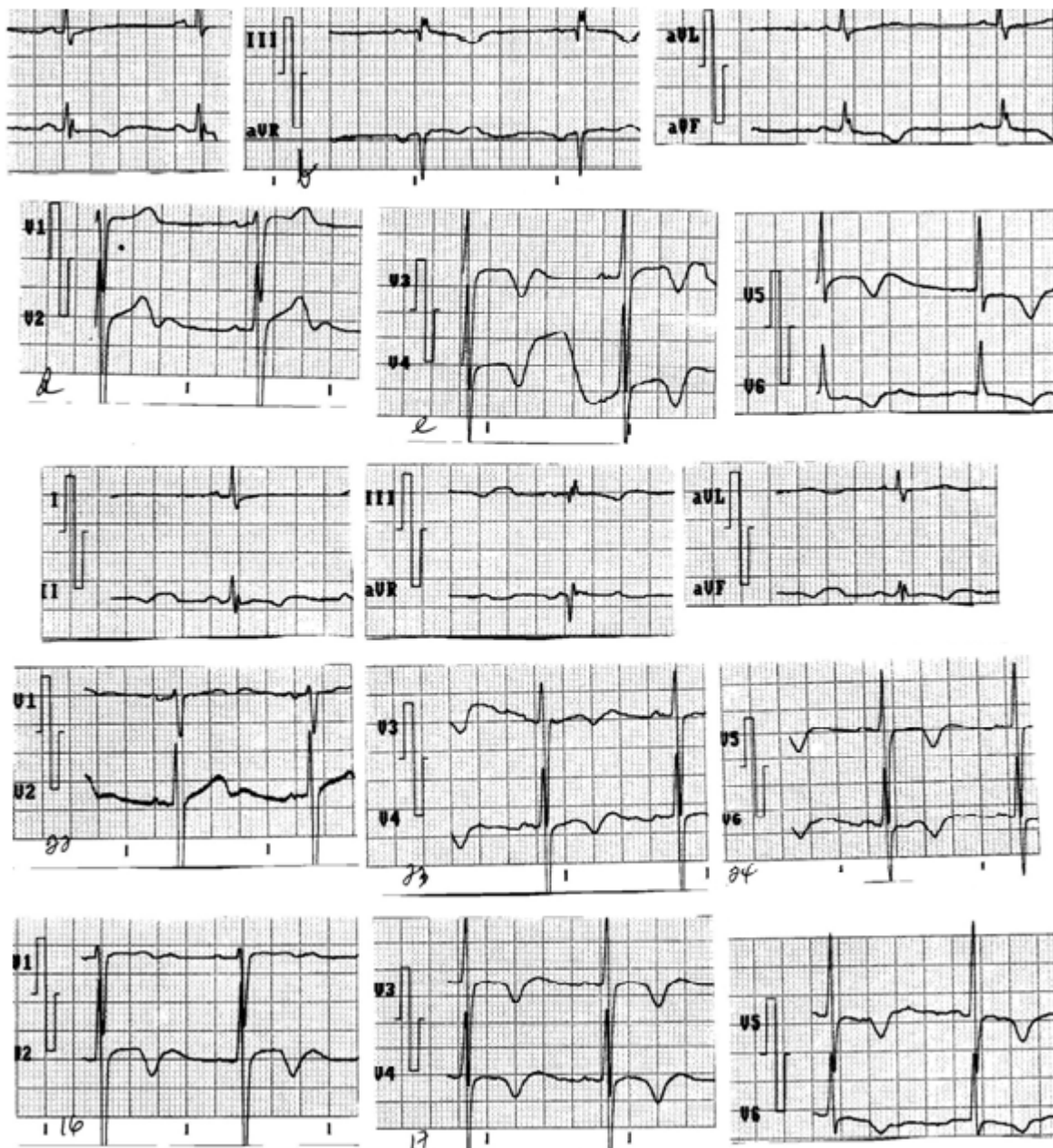


Figura 2. Electrocardiogramas de un mismo paciente en distintos momentos de su evolución: intervalo QT largo por fármacos, alteraciones de la onda T (en magnitud, duración, bimodalismo, onda T1T2). Estas características se observan en algunos pacientes con terapia oncológica, semejan el tipo 2 del síndrome de QT largo.

nol, choque eléctrico externo, lidocaína, marcapaso auricular o ventricular temporal si existe bradicardia (marcapaso doble cámara), y cardioversor-desfibrilador automático implantable si la esperanza de vida es mayor de 12 meses y se produce algún episodio de muerte súbita cardíaca reanimada o arritmia grave sin causa corregible (electrolitos). Debe emplearse monitoreo y decidir si es necesario suspender el

tratamiento o no¹⁴⁻¹⁶.

Toxicidad cardiovascular

Existe una clasificación del potencial alargamiento del QT por fármacos anticancerígenos. Según Coppola¹⁵, Vejpongsa y Yeh (*J Am Coll Cardiol.* 2014;64: 938-45) refieren que en 1807 sobrevivientes de cáncer con seguimiento durante 7 años, encontraron

que se produjo la muerte en el 51% de los pacientes por el cáncer en sí y en el 33%, se debió a enfermedad cardiovascular. En estos pacientes habrá de considerarse no sólo la supervivencia sino también la calidad de vida. Los efectos adversos en cuanto a la miocardiopatía se conocen desde 1966 pero el tratamiento de cáncer induciendo arritmias se estudió a partir del 2009. La toxicidad cardiovascular es de los conflictos más peligrosos en estos pacientes. Como idea final, el QTL es hallazgo común en ellos, frente a la TdP que es rara pero peligrosa¹⁴⁻¹⁶.

Grupos de riesgo

Se han considerado varios grupos según las mediciones del IQT: 1) QTc de 450-480 ms, 2) de 481-500 ms, 3) mayor de 500 ms en 2 electrocardiogramas, y 4) mayor de 501 ms o más de 60 ms respecto al basal, TdP, taquicardia ventricular polimórfica o síntomas relacionados con estas arritmias. Algunos valores aceptados del IQT se refieren en diversos artículos^{2,14-16}.

El futuro de los efectos adversos cardiovasculares por la terapia contra el cáncer, específicamente en relación con las arritmias, apunta hacia la investigación de cómo alteran estos fármacos las propiedades electrofisiológicas del corazón¹⁴⁻¹⁶.

Factores coadyuvantes

En estos pacientes son varios los conflictos que pueden presentarse: el cáncer en sí puede predisponer a las arritmias (en general las series toman en cuenta un número inadecuado de pacientes), una enfermedad preexistente proporcionaría mayor vulnerabilidad a la terapia anticancerígena induciendo arritmias; además, la sinergia, un tratamiento previo contra el cáncer, el empleo de polifarmacia, la arritmia preexistente con pobre monitoreo previo y los factores comunes de riesgo¹⁴⁻¹⁶.

Estrategias para disminuir riesgos del IQT prolongado y de arritmias graves

Como estrategias para minimizar los riesgos del IQT prolongado y de la TdP en pacientes con terapia anticancerígena se aconseja¹⁴⁻¹⁶:

1. Evitar el empleo de fármacos que prolonguen el QTc en pacientes con intervalo mayor de 450 ms antes de iniciar el tratamiento.
2. Descontinuar estos medicamentos si el QTc se prolonga a más de 500 ms o es mayor de 550 ms, si hay un ensanchamiento del QRS de base (mayor de 120 ms, secundario a marcapasos o a bloqueo de rama derecha).

3. Reducir la dosis o discontinuar el tratamiento si el QTc se prolonga más de 60 ms comparado con el valor previo al inicio del tratamiento.
4. Mantener la concentración de electrolitos séricos (K, Mg, Ca), dentro del rango normal.
5. Evitar interacciones medicamentosas.
6. Ajustar las dosis de estos fármacos que se eliminan por el riñón en pacientes con disfunción aguda o enfermedad renal establecida.
7. Evitar la administración endovenosa rápida de estos medicamentos.
8. Evitar la administración de un fármaco con peligro potencial de prolongación del QT.
9. Evitar el empleo de estos preparados en pacientes con historia de TdP por medicamentos o previamente resucitados de episodios de muerte súbita cardíaca.
10. Evitar su empleo en pacientes diagnosticados, como síndrome de QTL congénito.
11. Realizar monitoreo electrocardiográfico, concentración del fármaco y cambios de dosis de esta terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antzelevitch C. Cardiac repolarization. The long and short of it. *Europace*. 2005;7(Supl 2):3-9.
2. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):711-5.
3. Parvez B, Darbar D. Novel ECG markers for ventricular repolarization: is the QT interval obsolete? *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1044-5.
4. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *Lancet*. 2008;372(9640):750-63.
5. Verrier RL, Huikuri H. Tracking interlead heterogeneity of R-and T-wave morphology to disclose latent risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):1466-75.
6. Kentta TV, Nearing BD, Porthan K, Tikkanen JT, Vitasalo M, Nieminen MS, *et al*. Prediction of sudden cardiac death with automated high-throughput analysis of heterogeneity in standard resting 12-lead electrocardiograms. *Heart Rhythm*. 2016;13(3):713-20.
7. Shimizu W. Where does heterogeneity exist in ventricular tachyarrhythmias? *Heart Rhythm*. 2015;12(6):1304-5.
8. Coronel R, Wilms-Schopman FJ, Opthof T, Janse MJ. Dispersion of repolarization and arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*. 2009;6(4):537-43.
9. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant

- T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patient with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2): 143-9.
10. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(4):414-21.
 11. Laksman ZW, Krahn AD. Fast and spurious: correcting the QT interval. *Heart Rhythm*. 2016;13(2): 536-7.
 12. Khakpour H, Vaseghi M. Electrocardiographic Tpeak to Tend interval: the short and long of it. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):925-6.
 13. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, *et al*. The Tpeak-Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2017;14(8):1131-7.
 14. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, *et al*. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017[citado 28 Dic 2018]; 6(12):e007724. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/JAHA.117.007724>
 15. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, Barbieri A, Arra C, Maurea N. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev*. 2018;63:135-43.
 16. Buza V, Rajagopalau B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*[Internet]. 2017 [citado 5 Ene 2019];10(8): e005443. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCEP.117.005443>

Ventricular repolarization in cancer therapy

Margarita Dorantes Sánchez¹✉, MD; and Manuel Bazán Milián², MD

¹Department of Arrhythmias and Cardiac Pacing, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Havana, Cuba.

²Department of Cardiology, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: January 11, 2019

Accepted: February 21, 2019

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

LQT: Long QT

LQTI: Long QT interval

QTI: QT interval

TdP: Torsades de pointes

Tp-Te: T_{PEAK}-T_{END}

ABSTRACT

Ventricular depolarization and repolarization processes are discussed, including their differences and heterogeneity both in patients with a healthy/sick heart, a matter of ranges. Measurements expressing the characteristics of ventricular repolarization are analyzed: the QT interval and other even more reliable measurements such as the T_{PEAK}-T_{END} interval, its dispersion and others. We emphasize on the existence of the long QT syndrome (and sign) and the three basic processes of arrhythmogenesis: heterogeneity, alternation and dispersion, with differences in action potentials in the three zones of the ventricular myocardium. The risk factors of long QT (common in this therapy) and ventricular arrhythmias (especially torsades de pointes, extremely rare in these cases) are highlighted. The need to assess clinical and electrical features, comorbidities, aggregate conflicts, and management of these patients is also discussed.

Keywords: Ventricular repolarization, Cancer therapy, Antineoplastic agents, Cardiac arrhythmias, QT interval

Repolarización ventricular en la terapia oncológica

RESUMEN

Se discuten los procesos de despolarización y repolarización ventriculares, con su falta de uniformidad y su heterogeneidad, tanto en pacientes con corazón sano como en aquellos enfermos, cuestión de rangos. Se analizan las mediciones que expresan las características de la repolarización ventricular: el intervalo QT y otras mediciones incluso más fidedignas como el intervalo T_{PICO}-T_{FINAL}, su dispersión y otras. Se precisa la existencia del signo y del síndrome de QT largo, así como los tres procesos básicos de la arritmogenia: la heterogeneidad, la alternancia y la dispersión, con las diferencias de los potenciales de acción en las tres zonas del miocardio ventricular. Se precisan los factores de riesgo del QT largo (común con esta terapia), de las arritmias ventriculares (en especial la torsión de puntas, extremadamente rara en estos casos) y se discute la necesidad de valorar datos clínicos, eléctricos, comorbilidades, conflictos agregados y las medidas a tomar en estos pacientes.

Palabras clave: Repolarización ventricular, Terapia oncológica, Antineoplásicos, Arritmias cardíacas, Intervalo QT

✉ M Dorantes Sánchez

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

17 N° 702, Vedado, CP 10400. Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.

E-mail address:

dorantes@infomed.sld.cu

GENERALITIES OF THE VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

There is a close relationship between cancer therapy and the cardiovascular processes that can take place in these patients, therefore, a harmoni-

ous relationship between oncologists and cardiologists is essential when dealing with these conflicts and making the most appropriate decisions. This work is focused in problems related to cancer therapy and alterations in the ventricular repolarization.

The second author works in the development of the first Cardio-Oncology group at the *Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología*, with future plans to create units in other hospitals throughout the country. This would benefit the patients, by focusing on the stratification of cardiovascular risk, its early detection, prevention and treatment. All of this closely related with oncologists, who would guide and outline the strategies to follow.

A previous basic concept

In the processes of ventricular depolarization and repolarization, there is no uniformity or homogeneity, but rather the opposite, heterogeneity and lack of uniformity in the formation and conduction of the impulse at the level of all the structures of the heart's electrical system, in both, patients with structural heart disease and regular individuals. It is a matter of ranks¹.

QT interval and others

The QT interval (QTI) demonstrates the total duration of the depolarization and repolarization; the $T_{PEAK}-T_{END}$ (Tp-Te) expresses the dispersion of the ventricular repolarization, that is, the non-uniformity of recovery. Not only the QTI is important, but also other measures, even better in order to evaluate ventricular repolarization¹⁻³.

Long QT interval

The acquired long QT interval (LQTI) is more frequent than the congenital one, with which it shares some similarities. It should be remembered that there may be a sign of long QT (LQT) and LQT syndrome, the first being the mere presentation of the electrical sign; in the second, syncopal episodes or sudden death events occur. Although during the clinical evolution, the sign can become a syndrome and the behavior to follow, thus, will be different⁴.

Arrhythmogenesis and M cells

There are three fundamental processes in relation to arrhythmogeny: alternation, heterogeneity, and spatial and temporal dispersion. The pathophysiology of these alterations is based on the action potentials and their several characteristics in the three zones of the ventricular myocardium: the epicardium, the

endocardium and the midmyocardium. Therefore, the duration of the epicardial action potential expresses the peak QT, as the midmyocardium represents the complete repolarization, until the end of the T wave^{1,5-8}.

The starting order of the action potential is: endocardial, epicardial and midmyocardial; while the end of the potential follow this order: epicardium, endocardium and midmyocardium. The M cells are a hybrid between the Purkinje cells and the ventricular tissue with ionic, electrophysiological and pharmacological differences among the three cell types. The electrical heterogeneity of the ventricular repolarization is present, at the transmural and transseptal level, in both sick and healthy people. The M zone has a longer area than the action potential of the endocardium and epicardium, even more if the heart rate is low or if certain antiarrhythmic drugs are used^{1,5-7}.

The M zone is a subpopulation of cells with unique electrophysiological properties, which improve the pump efficiency but increase electrical instability, which is compensated by the epicardial and endocardial zones¹.

Risk factors

It is important to recall some risk factors that contribute to the increase of the QTI and which can cause torsades de pointes (TdP) due to drugs^{9,10}:

- Genetic: Genetic susceptibility, mutations.
- Congenital: Subclinical congenital LQTI.
- Sex and age: Females (twice risk), greater age.
- Electrolyte disorders: Hypomagnesemia, hypokalemia, hypocalcemia.
- Drugs: Employment of diuretics (regardless of electrolytic alterations) and digitalis, high concentration of some drugs (except quinidine), use of more than one antiarrhythmic drug, intravenous bolus administration of a drug.
- Associated heart disease: ventricular hypertrophy, heart failure with reduced ejection fraction, mitral failure, mitral valve prolapse, cardiomyopathies, valvulopathies.
- Comorbidities: Renal or hepatic disease.
- Cardiac arrhythmias: Ventricular arrhythmias (extrasystoles with short coupling interval, non-sustained ventricular tachycardia), atrioventricular block, bradycardia.
- Electrocardiographic signs: LQTI, early afterdepolarizations, recent reversal of an atrial fibrillation event, abnormal Tp-Te, notched T waves, changes of the QTI or postextrasystolic TU, TU mor-

phology, biphasic T, prominent U, postextrasystolic large U wave, aberrant or giant TU, beat-to-beat instability, aberrance of the T wave after a long RR interval.

There are also risk factors for the origin of the TdP, which are shown in **Box 1**.

Box 1. Risk factors for the origin of the torsade de pointes^{9,10}.

- Start of arrhythmia with giant TU
- Abnormal TU
- Early afterdepolarizations
- Slow rise of the QRS of the ventricular extrasystole
- Short-long-short cycle
- Pauses
- Increased duration of the QRS of the torsades de pointes' first beat
- Lower angle of the QRS
- Prominent U
- Alternation of QT-T (in duration, configuration, polarity, amplitude)
- QRS fragmentation
- Long QT
- Abnormal $T_{PEAK}-T_{END}$

Dispersion and heterogeneity

The spatial and temporal dispersion can be presented between base and apex, *septum* and free walls, myocardial wall and between both ventricles (circumferential). In normal hearts, there can be dispersion until 55 ms and it reflects the non-uniformity of the ventricular repolarization, within certain limits. Heterogeneity occurs in terms of R, J and T waves, if their characteristics are compared in an individual resuscitated from a sudden death event with another who has not had it⁵⁻⁸.

Other measurements

It should be remembered that the LQT is not a perfect marker for risk of malignant ventricular arrhythmias (fibrillation and ventricular tachycardia or death) and the $T_{PEAK}-T_{END}$ (transmural dispersion of the repolarization, normal value 100 ms) is more valuable than the cQT and likewise, its dispersion (normal value 20 ms). Furthermore, not all LQT leads to TdP^{1,3,11-13}.

Factors that contribute to the lengthening of the QTI

In patients who receive cancer therapy, there are other conflicts that contribute to the lengthening of the QTI¹⁴⁻¹⁶:

1. Coexistent conditions: greater age, female sex, hypothyroidism, congenital LQT syndrome, fever, cardiac diseases as: left ventricular dysfunction, myocardial ischemia, bradycardia, high blood pressure, heart failure, pulmonary thromboembolism, stroke.
2. Concomitant drugs: antidepressants, antifungals, antihistamines, antiemetics, antibiotics, antipsychotics, antianginals, laxatives, antiarrhythmic drugs.
3. Related to the anticancer therapy: poor oral intake, dehydration, electrolyte disorders, nausea, vomiting, diarrhea, poorly controlled diabetes, liver dysfunction, renal failure.

Where to measure the QT and some figures

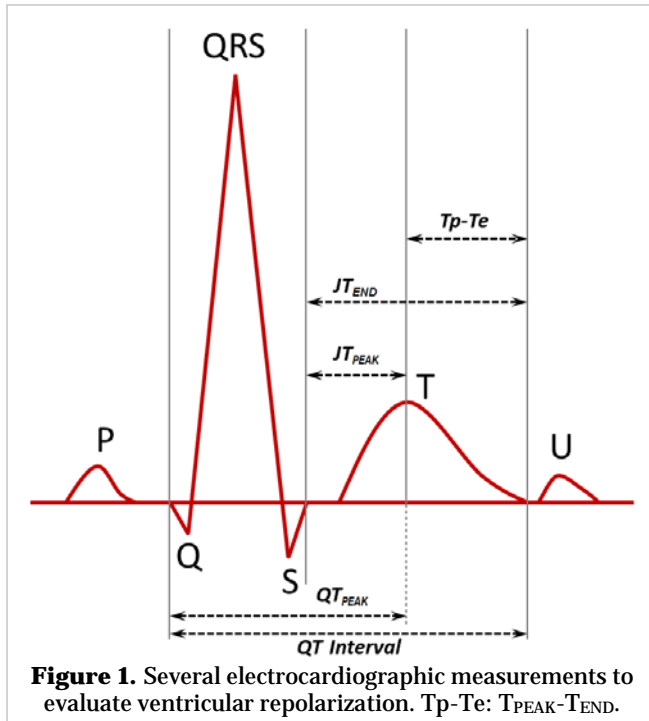
The QT interval must be measured in the lead with the earliest beginning of the QRS and the latest end of the T wave, and always where it is seen more accurately. Some authors indicate as normal cQT that greater than 360 ms and less than 460 ms in the adult woman; and greater than 350 ms and less than 450 ms in the adult man. There are special conditions in which these measurements are difficult: branch block, implanted pacemaker, prolonged PR and junctional rhythm with presence of U wave^{2,4,11,14,15}.

How to consider ventricular repolarization

There are several possible measurements (**Figure 1**), which is the best?: QT, cQT, QT_{PEAK} , JT_{PEAK} , $Tp-Te$, JT_{END} , QT dispersion, $Tp-Te$ dispersion. They are all useful but some more reliable, as the $Tp-Te$ interval and its dispersion^{2,3,11-13}.

Mechanisms that induce arrhythmias in cancer therapy

The mechanisms of cancer therapy that induce arrhythmias are not well defined. There are the primary ones, that decrease the critical molecular pathways for developing arrhythmias, and the secondary (more common) due to epicardial, pericardial and endocardial damage (due to ischemia or inflammation). These mechanisms can be grouped, as shown in **Box 2**.



Strategy to assess ventricular repolarization disorders

From the cardiological point of view, in a patient receiving anticancer therapy should be considered: a) in clinic: syncope, rapid heartbeat, fainting and vertigo; b) in the electrocardiograms: the increase of the QTI (there is referred that before the therapy, 6% present cQT prolongation), and c) other factors such as the condition of the excretion routes (kidney and liver), use of synergistic drugs with therapy that modifies the cQT and metabolism inhibitors of anticancer drugs that increase the QT¹⁴⁻¹⁶.

Other mechanisms of prolonged QT

As noted above, the mechanisms for increasing the QT in this therapy are not well known, there has been considered the interaction with the average function of the proteins of the potassium channels in cardiomyopathies (hERG) and others. There is an increase in the QT and its dispersion, with biphasic T wave, late potentials in the Purkinje cells' plateau, preferential increase in the action potential duration of midmyocardium, increase in the transmural dispersion of repolarization (even more important than the increase in the QTI). These cases mimic the LQT syndrome type 2 (**Figure 2**), with biphasic T wave and possible TdP substrate¹⁴⁻¹⁶. When considering the LQT in the anticancer therapy, it is necessary to

take into account the comorbidities, the risk factors and the initial increase of the QT. It has been observed that, in general, the risk of having these complications is presented later¹⁴⁻¹⁶.

Risk of increased QT and arrhythmias

In 173 relevant publications, it is considered that the increase in the cQT is a more common risk in the conventional treatment (anthracyclines), because in the unconventional one it varies from 0-22%. It is considered serious if it is greater than 500 ms (0-5%). Nonetheless, arrhythmias (TdP, fibrillation and ventricular tachycardia, and sudden cardiac death) are extremely rare. If the cQT is greater than 500 ms or greater than 60 ms compared to the basal, the medication suppression should be evaluated¹⁴⁻¹⁶.

Decision making

In severe cases, the next measures can be taken: intravenous magnesium sulfate, isoprenaline, external electric shock, lidocaine, temporary auricular or ventricular pacemaker if there is bradycardia (dual-chamber pacemaker), and implantable cardioverter-defibrillator, if the life expectancy is greater than 12 months and there is an event of resuscitated sudden death or severe arrhythmia without correctable cause (electrolytes). Monitoring is necessary as well

Box 2. Mechanisms that induce arrhythmias in cancer therapy¹⁴⁻¹⁶.

1. Direct affection of the heart
- Primary cancer
- Metastasis to the heart
- Cardiac amyloidosis
2. Electrolyte disorders
- Vomiting
- Diarrhea
- Drug-induced imbalance
3. Independent factors from the anticancer therapy
- Previous basic substrate for arrhythmias
- Arrhythmias after cancer surgery
- Radiation that can induce pericarditis, atherosclerosis
- Adjuvant medications, antiemetic and others
4. Effect on cardiac myocytes
- hERG block (human Ether-a-go-go-Related Gene 2)
- Abnormal calcium homeostasis
- Mitochondrial damage
- Cardiac apoptosis

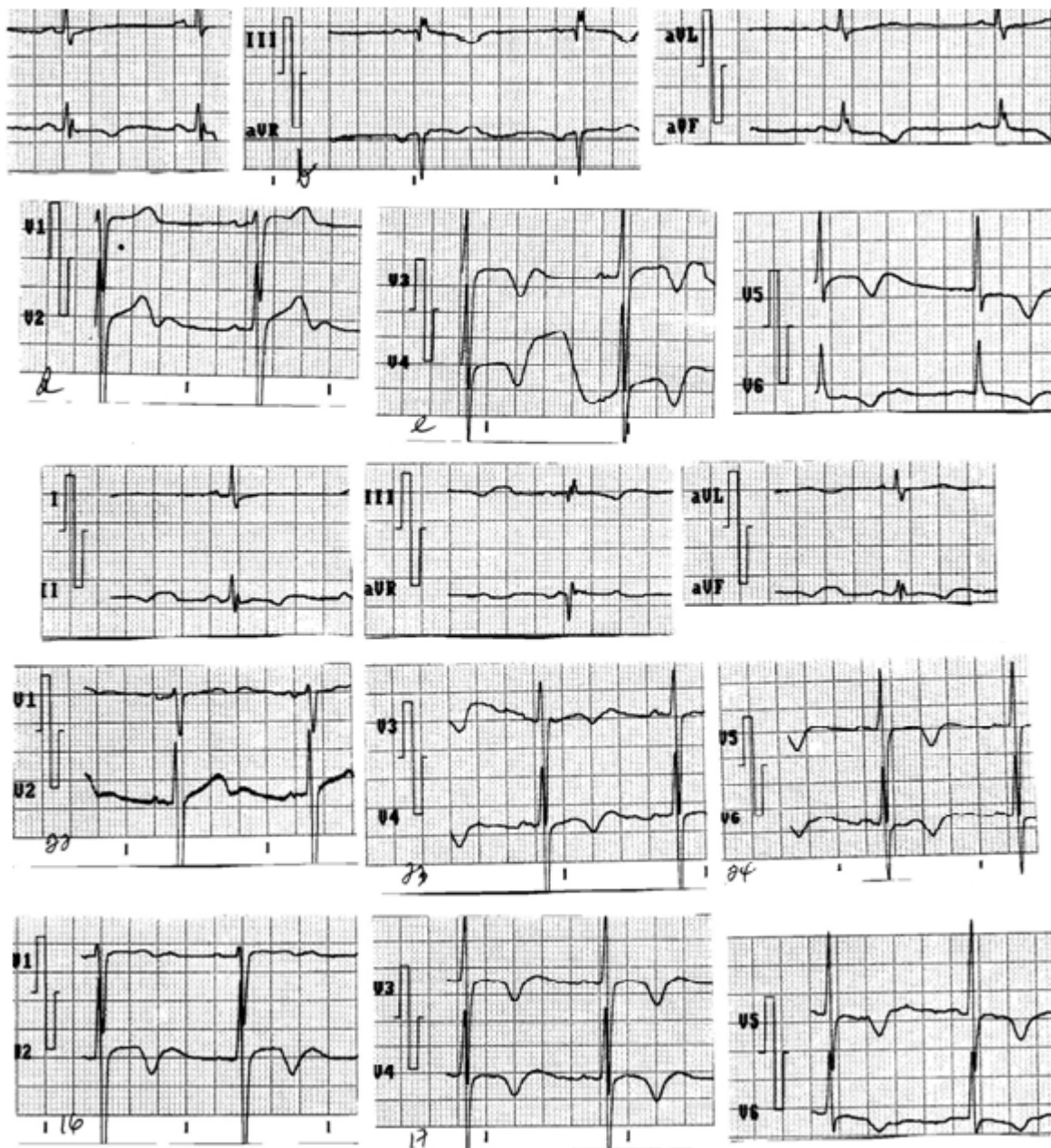


Figure 2. Electrocardiograms of the same patient at different times in his evolution: long QT interval due to drugs, alterations of the T wave (in magnitude, duration, bimodalism, T1T2 wave). These characteristics are observed in some patients with cancer therapy, resembling long QT syndrome type 2.

as deciding whether to discontinue the treatment¹⁴⁻¹⁶.

Cardiovascular toxicity

There is a classification of the potential QT prolongation by anticancer drugs. According to Coppola¹⁵, Vejpongsa and Yeh (*J Am Coll Cardiol* 2014;64:938-45) report that in 1807, among the survivors of cancer with follow-up for seven years, 51% of patients

died by cancer itself and 33% due to cardiovascular disease. In these patients, not only their survival must be considered, but also their quality of life. The adverse effects in terms of cardiomyopathy are known since 1966, but the treatment of cancer inducing arrhythmias has been studied since 2009. The cardiovascular toxicity is one of the most dangerous conflicts in these patients. As a final thought, the

LQT is a common finding in them, against the TdP, that is rare but dangerous¹⁴⁻¹⁶.

Risk groups

Several groups have been considered according to the QTI measurements: 1) cQT of 450-480 ms, 2) of 481-500 ms, 3) greater than 500 ms in two electrocardiograms, and 4) greater than 501 ms or more than 60 ms with respect to the basal, TdP, ventricular polymorphic tachycardia or symptoms related to these arrhythmias. Some accepted values of the QTI are referred in several articles^{2,14-16}.

The future of cardiovascular adverse effects in the cancer therapy, specifically in relation to arrhythmias, is aimed at researching on how these drugs alter the electrophysiological features of the heart¹⁴⁻¹⁶.

Adjuvant factors

In these patients, several conflicts may arise: cancer itself can predispose arrhythmias (generally the series take into account an inadequate number of patients), a preexisting condition would provide greater vulnerability to anticancer therapy inducing arrhythmias; in addition, the synergy, a previous treatment against cancer, the use of polypharmacy, the preexisting arrhythmia with poor previous monitoring and common risk factors¹⁴⁻¹⁶.

Strategies to reduce risks of prolonged QTI and severe arrhythmias

Some recommended strategies to minimize the risks of prolonged QTI and TdP in patients with anticancer therapy are¹⁴⁻¹⁶:

1. To avoid the use of drugs that prolong the cQT in patients with an interval greater than 450 ms before starting treatment.
2. To stop the use of these drugs if the cQT is prolonged more than 500 ms or greater than 550 ms, if there is a widening of the QRS base (greater than 120 ms, secondary to pacemaker or right bundle branch block).
3. To reduce dosage or discontinuing the treatment if the cQT lasts more than 60 ms compared to the previous value at the start of treatment.
4. To maintain the concentration of serum electrolytes (K, Mg, Ca), within the standard range.
5. To avoid drug interactions.
6. To adjust the doses of these drugs that are excreted by the kidneys in patients with acute dysfunction or established renal disease.
7. To avoid intravenous bolus administration of

these drugs.

8. To avoid the administration of a drug with potential danger of QT prolongation.
9. To avoid the employment of these preparations in patients with a history of TdP due to drugs or previously resuscitated from events of sudden death.
10. To avoid its use in diagnosed patients with congenital LQT syndrome.
11. To carry out an electrocardiographic monitoring, concentration of the drug and dose changes in the therapy.

REFERENCES

1. Antzelevitch C. Cardiac repolarization. The long and short of it. *Europace*. 2005;7(Supl 2):3-9.
2. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):711-5.
3. Parvez B, Darbar D. Novel ECG markers for ventricular repolarization: is the QT interval obsolete? *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1044-5.
4. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *Lancet*. 2008;372(9640):750-63.
5. Verrier RL, Huikuri H. Tracking interlead heterogeneity of R-and T-wave morphology to disclose latent risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):1466-75.
6. Kentta TV, Nearing BD, Porthan K, Tikkanen JT, Vitasalo M, Nieminen MS, *et al*. Prediction of sudden cardiac death with automated high-throughput analysis of heterogeneity in standard resting 12-lead electrocardiograms. *Heart Rhythm*. 2016;13(3):713-20.
7. Shimizu W. Where does heterogeneity exist in ventricular tachyarrhythmias? *Heart Rhythm*. 2015;12(6):1304-5.
8. Coronel R, Wilms-Schopman FJ, Opthof T, Janse MJ. Dispersion of repolarization and arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*. 2009;6(4):537-43.
9. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patient with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2):143-9.
10. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(4):414-21.
11. Laksman ZW, Krahn AD. Fast and spurious: correcting the QT interval. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):

- 536-7.
12. Khakpour H, Vaseghi M. Electrocardiographic Tpeak to Tend interval: the short and long of it. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):925-6.
 13. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, *et al*. The Tpeak-Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2017;14(8):1131-7.
 14. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, *et al*. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2017[citado 28 Dic 2018];6(12):e007724. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/JAHA.117.007724>
 15. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, Barbieri A, Arra C, Maurea N. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev*. 2018;63:135-43.
 16. Buza V, Rajagopalau B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol [Internet]*. 2017 [citado 5 Ene 2019];10(8):e005443. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCEP.117.005443>