






Torsade de pointes en una paciente con disfunción de marcapasos VVI

Dr. Geordan Goire Guevara¹✉, Dr. Yassel Arias Otamendy¹, Dra. Marleny Cruz Cardentey², Dr. Lázaro Artemio Cuza¹, Dr. Georbis Fournier Calzado¹, Dr. Pedro Rodríguez Peláez¹, Dr. Roger García Kindelán¹, Dra. Yaumara Knight Fernández¹, Dr. Yohelis Cardoza Llacert¹ y Dra. Brisis Columbié Hodelín¹

¹Servicio de Cardiología, Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto. Guantánamo, Cuba.

²Departamento de Arritmia y Marcapasos, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 3 de febrero de 2019

Aceptado: 7 de marzo de 2019

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Imágenes

Las imágenes de exámenes complementarios se muestran con el consentimiento del paciente.

Abreviaturas

BAV: bloqueo aurículo-ventricular

MSC: muerte súbita cardíaca

TdP: torsade de pointes

RESUMEN

La *torsade de pointes* es una taquiarritmia ventricular de gran importancia clínica que aparece típicamente en presencia de un intervalo QT prolongado y que, sin identificación y tratamiento puntual, puede conducir a la muerte súbita cardíaca. La prolongación de los intervalos QT y QT corregido aumenta significativamente la posibilidad de que aparezca esta arritmia en los síndromes de QT largo congénitos o adquiridos. En casi todos los pacientes, dichos intervalos se encuentran marcadamente prolongados en el período previo al evento arritmico. Se describe un caso de una paciente con marcapasos que presentó esta arritmia y sufrió varios episodios sincopales.

Palabras clave: *Torsades de pointes*, Síndrome de QT largo, Muerte súbita cardíaca

Torsade de pointes in a patient with VVI pacemaker dysfunction

ABSTRACT

Torsade de pointes is a clinically important ventricular tachyarrhythmia that typically appears in the presence of a long QT interval and which, without prompt identification and treatment, can lead to sudden cardiac death. The prolongation of QT and corrected QT intervals significantly increases the chance of this arrhythmia to appear in congenital or acquired long QT syndromes. In almost all patients, these intervals are markedly long in the period prior to the arrhythmic event. We describe a case of a female patient with a pacemaker who presented this arrhythmia and suffered several syncopal events.

Keywords: *Torsades de pointes, Long QT syndrome, Sudden cardiac death*

INTRODUCCIÓN

Las arritmias cardíacas conforman un amplio y heterogéneo grupo de anomalías eléctricas del corazón, con o sin cardiopatía estructural subyacente. Pueden ser inocuas, predisponer al desarrollo de accidentes cerebrovasculares o embolias potencialmente mortales, o constituir una urgencia de riesgo vital que dé lugar a muerte súbita cardíaca (MSC), una de las causas de muerte comunes en países desarrollados¹⁻³.

✉ G Goire Guevara

Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto. Carretera El Salvador Km 1, CP 95100. Guantánamo, Cuba.

Correos electrónicos:

ggoire@infomed.sld.cu y

gggeordan@gmail.com

La mayoría de las MSC en jóvenes y adultos son atribuibles a anomalías cardiovasculares estructurales identificables en la autopsia^{1,2}, aunque hasta en un 30-50% de esas personas la muerte súbita queda sin explicación, aun después de una autopsia completa y de la pertinente investigación médico-legal¹.

El intervalo QT es la representación eléctrica de la sístole ventricular, tanto del período de despolarización como de repolarización, se extiende desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. Las derivaciones con mayor valor predictivo positivo para medir el QT son las derivaciones V₅, V₆ y D_{II}. Para determinar con exactitud el intervalo QT, se calcula el QT como se evidencia en el electrocardiograma y se corrige según la frecuencia cardíaca (QT corregido [QTc])³⁻⁵. Las mujeres presentan un intervalo QT más prolongado que los hombres, además de una mayor susceptibilidad a su prolongación ante los mismos factores que determinan su prolongación de manera adquirida⁶.

Esta prolongación del QT, inducida por fármacos y otros factores; así como la *torsade de pointes* (TdP) producida por estas causas, son una constante preocupación para los médicos que recetan medicamentos con riesgo de generar estos efectos secundarios, no deseados y potencialmente mortales. La incidencia estimada de este tipo de TdP (inducidas por fármacos) oscila entre 1 y 8%, en dependencia del fármaco y la dosis⁷. Aunque la aparición de MSC por esta causa es infrecuente, existe una extensa lista de fármacos «torsadógenos» o con «sensibilidad de QT» que no solo incluye fármacos antiarrítmicos, como quinidina, sotalol y dofetilida, sino también otros, como antipsicóticos, metadona, anti-histamínicos y cisaprida, entre otros; así como alteraciones electrolíticas, hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia⁸. En general se han descrito más de 100 medicamentos con el potencial de prolongar el QT y generar este tipo de arritmias, así como afecciones del sistema nervioso central y episodios bradiarrítmicos importantes. Cuando esta arritmia aparece en pacientes con bradicardia, puede deberse al fenómeno de dependencia de frecuencia inversa, con lo cual hay disminución del potasio extracelular local y bloqueo de los canales I_{Kr} con la subsecuente prolongación del QT⁹.

El término TdP fue introducido en 1966 por Desserenne y colaboradores^{10,11}, para describir la característica particular de los complejos QRS (*pointes*) que parecen girar alrededor de la línea isoeléctrica. En su descripción original¹¹, la frecuencia cardíaca oscilaba entre 160-280 latidos por minuto (pro-

medio de 220). Por lo general, las *torsades de pointes* terminan en forma espontánea; sin embargo, eventualmente, pueden degenerar en fibrilación ventricular. No se conocen bien sus mecanismos electrofisiológicos, pero casi todos los datos señalan que las posdespolarizaciones precoces dan cuenta del síndrome de QT largo y de las TdP o, al menos, de su inicio. Su perpetuación puede deberse a la actividad inducida, la reentrada por dispersión de la repolarización causada por las posdespolarizaciones precoces, o un automatismo anómalo. No obstante, la mayoría de los datos actuales señalan la reentrada transmural como el mecanismo más verosímil de la perpetuación¹².

La TdP secundaria a síndrome de QT largo adquirido presenta una morfología y un modo de comienzo típicos. En 1983, Kay *et al*¹³ describieron una forma de inicio característica, denominada secuencia de ciclo ventricular «corta-larga-corta». En este caso, el primer complejo ventricular es un latido prematuro o el último de una salva de extrasístoles, que es ulteriormente seguido por una pausa y un subsecuente latido supraventricular; posteriormente, aparece otro latido ventricular prematuro a una longitud de ciclo relativamente corta y ocasiona un episodio de TdP.

CASO CLÍNICO

Paciente de 76 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, bajo tratamiento con amlodipino 10 mg/día, hidroclorotiazida 25 mg/día y glibenclamida 30 mg/día, que también tiene un marcapasos monocameral (VVI, Medtronic, EEUU) implantado 5 años antes por un bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado (BAV completo), y que presentó 2 episodios de pérdida de conocimiento de minutos de duración, acompañados de palidez, frialdad y sudoración profusa, sin recordar lo sucedido cuando recobraba la conciencia posterior a dichos episodios. Por tales motivos fue remitida a nuestro servicio donde, una vez que se decidió su ingreso, presentó otro episodio con manifestaciones clínicas similares.

El examen físico, durante del tercer episodio sincopal, la paciente presentaba –además de los síntomas descritos anteriormente– taquipnea ligera, hipotensión arterial 70/50 mmHg, pulso periférico filiforme e irregular y 28 respiraciones por minuto.

Se realizó un electrocardiograma donde se hallaron los siguientes datos: patrón de estimulación,

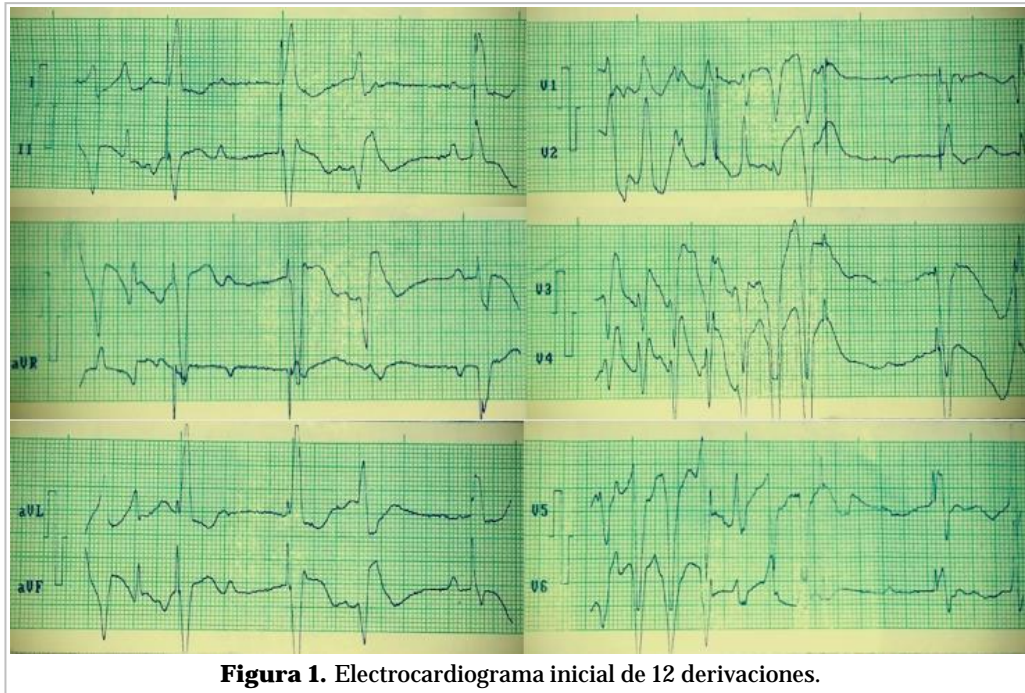


Figura 1. Electrocardiograma inicial de 12 derivaciones.

detección y captura por marcapasos VVI monopolar, con patrón de BCRIHH, ángulo del QRS superior, patrón de apropiada discordancia en precordiales, BAV completo con disociación aurículo-ventricular, intervalo básico desde la primera espiga vista hasta la segunda de 1000 ms en derivaciones estándar y de miembros, intervalo de escape desde extrasístole ventricular localizada a continuación del segundo latido electroestimulado hasta el tercero con su espiga de 1000 ms; además se aprecia al comienzo del registro, en derivaciones estándar y de miembros, ritmos consistente con taquicardia ventricular polimorfa tipo TdP, mejor registrada en derivaciones precordiales (primeros 7 latidos), luego se observa fallo de detección con espiga de marcapasos que cae sobre la onda T del último latido de la TdP, que coincide con el período refractario absoluto y, por lo tanto, no es capaz de producir captura ventricular, pero entre esta espiga y la próxima, el intervalo básico vuelve a ser de 1000 ms. Se aprecia alternancia y muescas de la

onda T, con QT y QTc normales (**Figura 1**).

A continuación se le realizó un D_{II} largo, donde se encontraron los siguientes elementos: en el trazo su-superior (**Figura 2**) se aprecian 3 latidos de bigeminismo ventricular con intervalo de acoplamiento corto, los dos primeros complejos bigeminados presentan un QT de 520 ms y QTc de 631 ms -calculado por la fórmula de Fridericia-, dispersión del QT mayor a 60 ms, y posterior al último complejo ventricular prematuro bigeminado, se observan dos extrasístoles de focos diferentes que inician un episodio corto torsadogénico que continúa en el trazo infe-



Figura 2. D_{II} largo durante el evento sincopal.

rior; posteriormente se observa un latido electroestimulado, otra extrasístole ventricular con acoplamiento corto que desencadena un episodio más largo de TdP de 13 complejos, que cesa cuando el dispositivo vuelve a capturar al ventrículo, pero con fallo de detección, apréciase la espiga a nivel del ST del último complejo ventricular. Existe además disociación aurículo-ventricular por BAV completo.

Se tomó muestra para ionograma y otros análisis (Tabla), donde se observó hipopotasemia e hiperglucemia moderadas, y se realizó también un ecocardiograma donde no se apreciaron anomalías estructurales o funcionales de interés.

Al no encontrar elementos clínicos, enzimáticos, imagenológicos o electrocardiográficos que sugirieran isquemia miocárdica aguda, no existir el antecedente personal o familiar de síndrome de QT largo congénito y observarse hipopotasemia moderada, además de constar el uso de dosis máxima del hipoglucemiante oral glibenclamida; a todo lo que se le suman los elementos electrocardiográficos descritos, se diagnosticó un síndrome de QT largo adquirido, secundario al trastorno electrolítico y, presumiblemente, al uso de sulfonilureas en el tratamiento de la diabetes mellitus, con la consecuente aparición de episodios de síncope y taquicardia ventricular tipo TdP. Por estas razones se instauraron las siguientes medidas terapéuticas: corrección aguda del cuadro de hipopotasemia, se administró sulfato de magnesio al 10% endovenoso y terapéutica inotrópica positiva con dobutamina, se sustituyó el fármaco hipoglucemiante inicialmente por insulina, se reprogramó el dispositivo de estimulación intracardíaca aumentándose la frecuencia cardíaca básica y optimizándose los umbrales de amplitud y duración de los impulsos, por lo cual se corrigieron los fallos de captura y detección –también contribuyentes a los eventos taquiarrítmicos ventriculares– y, con todas estas medidas, desaparecieron el cuadro sincopal y los episodios de TdP.

Una vez corregido el cuadro arrítmico se asoció enalapril al tratamiento antihipertensivo, en sustitución del diurético tiazídico, con el objetivo –además–

del mayor ahorro de potasio que ofrece dicho fármaco.

Se realizó un electrocardiograma posterior (Figura 3) que confirmó la ausencia de eventos arritmogénicos, con presencia de ritmo propio de estimulación y captura ventricular por marcapasos VVI monopolar, con intervalos básicos y de escape equidistantes (800 ms) a una frecuencia cardíaca de 75 lpm, con extrasístoles ventriculares monomorfas aisladas.

Se le pidió a la paciente su consentimiento para realizarle reintervención con colocación del cable

Tabla. Resultados de la hemoquímica.

Parámetro	Valor
Potasio	2,3 mEq/l
Sodio	142 mEq/L
Cloro	90 mEq/L
Calcio iónico	1,25 mmol/l
CK-MB	18 U/l
CK (fosfocreatin quinasa)	97 U/l
Glucemia	12,6 mmol/l
Creatinina	124 µmol/l

CK-MB, fosfocreatin quinasa isoenzima MB

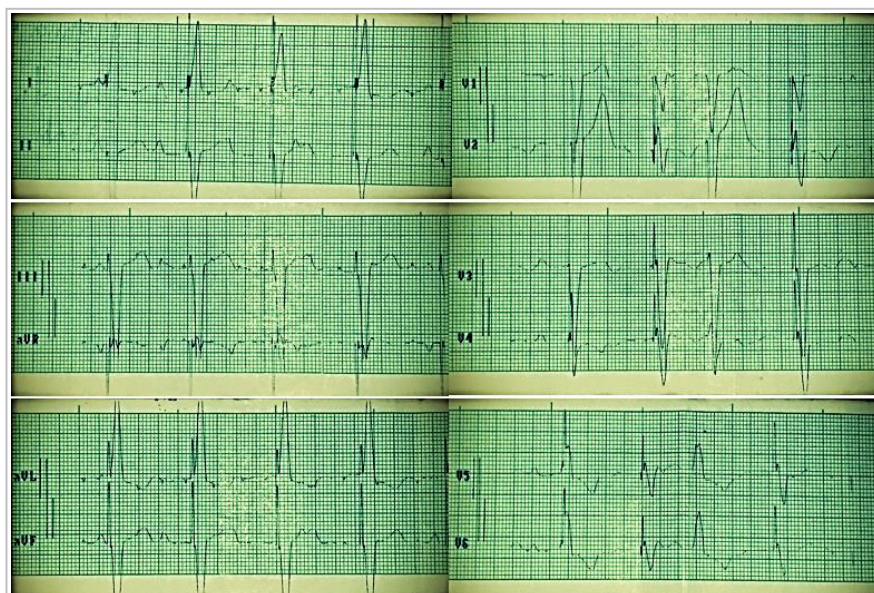


Figura 3. Electrocardiograma de 12 derivaciones posterior a la instauración del tratamiento y reprogramación del dispositivo.

auricular y cambio del generador a bicameral, para lograr una secuencia de activación aurículo-ventricular sincronizada, pero se negó a dicho procedimiento.

Luego de 72 horas asintomática, sin recurrencia de la taquiarritmia ventricular, la paciente fue egresada de nuestro servicio y se trasladó al de Medicina Interna para continuar el estudio del desequilibrio hidroelectrolítico, y reajustar el tratamiento para la diabetes mellitus, con la sugerencia de que no se emplearan sulfonilureas.

COMENTARIOS

En el caso descrito se puede apreciar como la confluencia de factores hidroelectrolíticos (hipopotasemia), farmacológicos (uso de glibenclamida) y la disfunción del marcapasos permanente, llevaron a la aparición de un síndrome de QT prolongado adquirido con TdP y síncope, en una paciente sin otros elementos bioquímicos, clínicos o congénitos que explicaran esta situación.

Además de su función y su objetivo de acción específicos, la gran mayoría de los medicamentos con potenciales efectos secundarios predisponentes al desarrollo de TdP son antagonistas del canal $I_{kr}/K_v11.1$, también llamados antagonistas del canal HERG (*human ether-a-go-go-related*). De hecho, los fármacos que prolongan el QT crean un fenotipo similar al síndrome de QT largo tipo 2, por disminución de la eficacia de la repolarización y ulterior alargamiento del potencial de acción cardíaco⁹.

Se conoce desde hace mucho tiempo que los trastornos electrolíticos como la hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia potencian la aparición de esta manifestación proarrítmica. Si a esto se le añaden fármacos con potencial torsadogénico, entonces puede ser más frecuente la aparición de síndrome de QT prolongado con síntomas, que pueden ir desde el síncope hasta la muerte súbita por TdP o fibrilación ventricular si no se realiza un diagnóstico y tratamiento precoces^{14,15}.

Leonard *et al*¹⁶ demostraron, en un estudio reciente, que las sulfonilureas, como la glibenclamida y la glimepirida potencialmente bloquean los canales de ATP dependientes de potasio, que podrían atenuar o abolir el precondicionamiento isquémico, y prevenir y acortar la duración del potencial de acción, así como inhibir el canal sustentado por el gen HERG, lo que se relacionaría con la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma.

Otros autores plantean igualmente que la glibenclamida, además de ser la sulfonilurea de segunda generación que tiene más riesgo de hipoglucemias, puede producir los efectos descritos sobre el canal sustentado por el gen HERG y los canales ATP dependientes de potasio, lo que minimiza la respuesta natural a la excitabilidad del miocardio a la isquemia aguda y aumenta el riesgo de arritmias causadas por los retrasos en la despolarización, pero puede bloquear las arritmias por reentrada^{16,17}.

Válido apreciar que nuestra paciente con un marcapasos VVI, con BAV completo, desarrolló TdP debido al fallo de estimulación intermitente, por lo mismo se produjeron también contracciones ventriculares prematuras que indujeron secuencias ventriculares cortas-largas-cortas. Estos hechos, asociados a la hipopotasemia y el uso de glibenclamida, pudieron haberse combinado para resultar en irregularidades del intervalo R-R, lo que subsecuentemente redujo la reserva de repolarización e inició la TdP. En los BAV completos, cuando el ritmo de escape es lento, mientras más irregular sea el intervalo R-R, mucho mayor serán los períodos refractarios y la duración del potencial de acción, y como resultado aumentan las posibilidades para la generación de arritmias reentrantes TdP.

Se han publicado casos similares de episodios de TdP en pacientes con BAV completo y marcapasos implantados. Palanca *et al*¹⁸ describieron episodios de síncope debido a este tipo de arritmia ventricular maligna en 3 pacientes con BAV completo después de una implantación de un cable-electrodo único en un marcapasos VDD. La detección atrial intermitente defectuosa puede conducir al cambio a modo VVI en esta modalidad, lo cual puede inducir a la bradicardia y oscilaciones repentinas del intervalo R-R, que actúan como un desencadenante para la iniciación de TdP.

La medición del QTc en nuestro caso fue realizada según la fórmula de Fridericia, ya que es considerablemente superior a la de Bazett a la hora de medir este parámetro electrocardiográfico cuando la frecuencia cardíaca está fuera del rango fisiológico¹⁹.

Cabe señalar que los elementos electrocardiográficos de muy alto riesgo de muerte súbita que presentó esta paciente, registrados durante el tercer episodio sincopal, se identificaron en el trazo de la derivación D_{II} con el episodio de extrasístoles ventriculares bigeminadas, y aparte de la prolongación llamativa del intervalo QT, con evidente dispersión, se observaron muescas en las ondas T, alternancia de duración de las mismas, así como complejos ven-






triculares prematuros multifocales y polimorfos con intervalos de acoplamiento cortos; todos, elementos de mal pronóstico y elevada probabilidad de arritmogénesis ventricular.

Los signos electrocardiográficos sugerentes de MSC siempre se deben tener en cuenta cuando examinamos un electrocardiograma, método complementario valioso para estratificar el riesgo que pudiera tener un paciente de presentar arritmias malignas, para poder ofrecerle las mejores opciones terapéuticas con vista a evitar complicaciones graves o incluso letales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tester DJ, Ackerman MJ. The molecular autopsy: should the evaluation continue after the funeral? *Pediatr Cardiol.* 2012;33(3):461-70.
2. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(6):524-39.
3. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, *et al.* Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;115(3):361-7.
4. Van Norstrand DW, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: do ion channels play a role? *Heart Rhythm.* 2009;6(2):272-8.
5. Contreras E, Gómez JE, Zuluaga SX. Síndrome de QT largo. *Rev Colomb Cardiol.* 2008;15(1):12-7.
6. Sovari AA, Kocheril AG, Assadi R, Baas AS. Long QT Syndrome [Internet]. *Medscape: e-medicine* [citado 29 Ene 2019]; 2017. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/157826-overview#a3>
7. Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *J Intern Med.* 2006;259(1):59-69.
8. Fitzgerald PT, Ackerman MJ. Drug-induced torsades de pointes: the evolving role of pharmacogenetics. *Heart Rhythm.* 2005;2(2 Suppl):S30-7.
9. Modell SM, Lehmann MH. The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review. *Genet Med.* 2006;8(3):143-55.
10. Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1966;59(2):263-72.
11. Dessertenne F, Fablato A, Coumel P. Un chapitre nouveau d'electrocardiographie: Les variations progressive de l'amplitude de l'electrocardiogramme. *Actual Cardiol Angeiol Int.* 1966;15:241-58.
12. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, Levi J, Gottlieb S, Benhorin J, *et al.* Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes. A study of 10 patients. *Circulation.* 1981;64(6):1167-74.
13. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL. Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1983; 2(5):806-17.
14. Curry P, Fitchett D, Stubbs W, Krikler D. Ventricular arrhythmias and hypokalaemia. *Lancet.* 1976; 2(7979):231-3.
15. Surawicz B. Is hypomagnesemia or magnesium deficiency arrhythmogenic? *J Am Coll Cardiol.* 1989;14(4):1093-6.
16. Leonard CE, Brensinger CM, Aquilante CL, Bilker WB, Boudreau DM, Deo R, *et al.* Comparative safety of sulfonylureas and the risk of sudden cardiac arrest and ventricular arrhythmia. *Diabetes Care.* 2018;41(4):713-22.
17. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitão CB, Gross JL. (2016) The Association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med* [Internet]. 2016 [citado 2 Feb 2019] 13(4):e1001992. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4829174/pdf/pmed.1001992.pdf>
18. Palanca V, Navarro A, Jiménez J, Quesada A, Morrell S, Roda J. Infrasonado auricular intermitente de marcapasos VDD en pacientes con repolarización sensible a bradicardia: un potencial mecanismo de arritmias ventriculares. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(2):229-32.
19. Perz S, Kufner R, Meisinger C, Ziegler D, Englmeier KH, and members of the KORA Study Group. The effect of different QT interval corrections for heart rate on the QT distributions in diabetics and non-diabetic subjects. *Beitrag zur 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE BMT 2004, TU Ilmenau, 22-24/09/2004. Biomedizinische Technik 2004;49 (Erganzungsband 2):296-7.*

Torsade de pointes in a patient with VVI pacemaker dysfunction

Geordan Goire Guevara¹✉, MD; Yassel Arias Otamendy¹, MD; Marleny Cruz Cardentey², MD; Lázaro Artemio Cuza¹, MD; Georbis Fournier Calzado¹, MD; Dr. Pedro Rodríguez Peláez¹, MD; Roger García Kindelán¹, MD; Yaumara Knight Fernández¹, MD; Yohelis Cardoza Llacert¹, MD; and Bريس Columbié Hodelín¹, MD

¹Department of Cardiology, Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto. Guantánamo, Cuba.

²Department of Arrhythmia and Pacemakers, Department of Cardiology, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: February 3, 2019

Accepted: March 7, 2019

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Figures

Images from complementary tests are shown with patient's consent.

Abbreviations

BAV: bloqueo aurículo-ventricular

MSC: muerte súbita cardíaca

TdP: torsade de pointes

ABSTRACT

Torsade de pointes is a clinically important ventricular tachyarrhythmia that typically appears in the presence of a long QT interval and which, without prompt identification and treatment, can lead to sudden cardiac death. The prolongation of QT and corrected QT intervals significantly increases the chance of this arrhythmia to appear in congenital or acquired long QT syndromes. In almost all patients, these intervals are markedly long in the period prior to the arrhythmic event. We describe a case of a female patient with a pacemaker who presented this arrhythmia and suffered several syncopal events.

Keywords: Torsades de pointes, Long QT syndrome, Sudden cardiac death

Torsade de pointes en una paciente con disfunción de marcapasos VVI

RESUMEN

La torsade de pointes es una taquiarritmia ventricular de gran importancia clínica que aparece típicamente en presencia de un intervalo QT prolongado y que, sin identificación y tratamiento puntual, puede conducir a la muerte súbita cardíaca. La prolongación de los intervalos QT y QT corregido aumenta significativamente la posibilidad de que aparezca esta arritmia en los síndromes de QT largo congénitos o adquiridos. En casi todos los pacientes, dichos intervalos se encuentran marcadamente prolongados en el período previo al evento arritmico. Se describe un caso de una paciente con marcapasos que presentó esta arritmia y sufrió varios episodios sincopales.

Palabras clave: Torsades de pointes, Síndrome de QT largo, Muerte súbita cardíaca

✉ G Goire Guevara

Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto. Carretera El Salvador Km 1, CP.95100. Guantánamo, Cuba.

E-mail addresses:

ggoire@infomed.sld.cu and

gggeordan@gmail.com

INTRODUCTION

Cardiac arrhythmias represent a wide and heterogeneous group of electrical anomalies of the heart, with or without underlying structural heart disease. They can be innocuous, influence the development of potentially deadly strokes or embolism, or represent a life-threatening emergency that

can lead to sudden cardiac death (SCD), one of the common causes of death in developed countries¹⁻³.

Most of the SCD in young people or adults are attributable to cardiovascular structural anomalies, which are identified during the autopsy^{1,2}, although in a 30-50% of these people, the sudden death remains unexplained, even after a full autopsy and the corresponding forensic investigation¹.

The QT interval is the electrical representation of the ventricular systole, both of the depolarization and repolarization period; it goes from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave. The leads with the highest positive predictive value to measure the QT are: V₅, V₆ and D_{II}. In order to accurately determine the QT interval, it is calculated as it is evidenced in the electrocardiogram, and it is corrected according to the heart rate (corrected QT [cQT])^{3,5}. Women present a QT interval longer than men, and also a greater susceptibility to its prolongation facing the same factors that determine its prolongation in an acquired manner⁶.

This QT prolongation, induced by drugs and other factors, as well as the *torsade de pointes* (TdP), provoked by this causes, are a constant concern for the doctors that prescribe medications which carry the risk of generating these unwanted and potentially deadly side effects. The estimated impact of this type of (drug-induced) TdP oscillates between 1 and 8%, depending on the drug and the dose⁷. Although the occurrence of the SCD due to this cause is uncommon, there is a long list of "torsadogenic" or with "QT sensitivity" drugs that, not only includes antiarrhythmic drugs like quinidine, sotalol and dofetilide, but also others, like antipsychotics, methadone, antihistaminics and cisapride, among others; as well as electrolytic disorders, hypokalaemia, hypomagnesemia and hypocalcaemia⁸. More than 100 drugs with the potential of prolonging the QT and generating this type of arrhythmias have been generally described, as well as central nervous system affections and important bradyarrhythmic events. When this arrhythmia appears in patients with bradycardia, it can be a result of the inverse heart rate dependency phenomenon, with which there is a decrease on the local extracellular potassium and block of the I_{Kr} channels, with the subsequent QT prolongation⁹.

The term TdP was introduced in 1966 by Dessertenne *et al*^{10,11}, in order to describe the particular characteristic of the QRS complexes (pointes) that seem to spin around the isoelectric line. In its original description¹¹, the heart rate ranged from 160 to

280 beats per minute (average of 220). Generally, the *torsades de pointes* end spontaneously; however, eventually, they can degenerate in ventricular fibrillation. Its electrophysiological mechanisms are not very well known, but almost all data point out that the early postdepolarizations give account of the long QT syndrome and the TdP or, at least, of its beginning. Its perpetuation can be a result of the induced activity, the re-entry by dispersion of the repolarization caused by the early postdepolarizations, or an anomalous automatism. Nevertheless, most of the current data point out the transmural re-entry like the most plausible mechanism of the perpetuation¹².

The secondary TdP to acquired long QT syndrome presents a typical morphology and way of starting. In 1983, Kay *et al*¹³ described a characteristic way of starting named "short-long-short" ventricular cycle sequence. In this case, the first ventricular complex is a premature beat or the last of a run of premature ventricular contractions, that is followed by a pause and a subsequent supraventricular contraction; later, another premature ventricular contraction takes place at a relatively short cycle's length and it provokes a TdP event.

CASE REPORT

A 76-year-old patient, with a history of high blood pressure and type 2 diabetes mellitus, being on a treatment with amlodipine 10 mg/day, hydrochlorothiazide 25 mg/day and glibenclamide 30 mg/day, who also has a monocameral pacemaker (VVI, Medtronic, USA), implanted five years earlier due to a third-degree atrioventricular block (complete AVB), and who presented two events of loss of consciousness lasting a few minutes each, accompanied of paleness, coldness and prominent sweating, without remembering what had happened when she recovered the consciousness after these events. For these reasons, she was referred to our Department, where, once her admission was decided, she presented another event with similar clinical manifestations.

At physical examination, during the third syncope event, the patient presented –besides the symptoms described before– light tachypnea, low blood pressure 70/50 mmHg, irregular and filiform peripheral pulse and 28 breaths per minute.

An electrocardiogram was performed, where the following data was found: pattern of stimulation, detection and capture by monopolar VVI pacemaker,

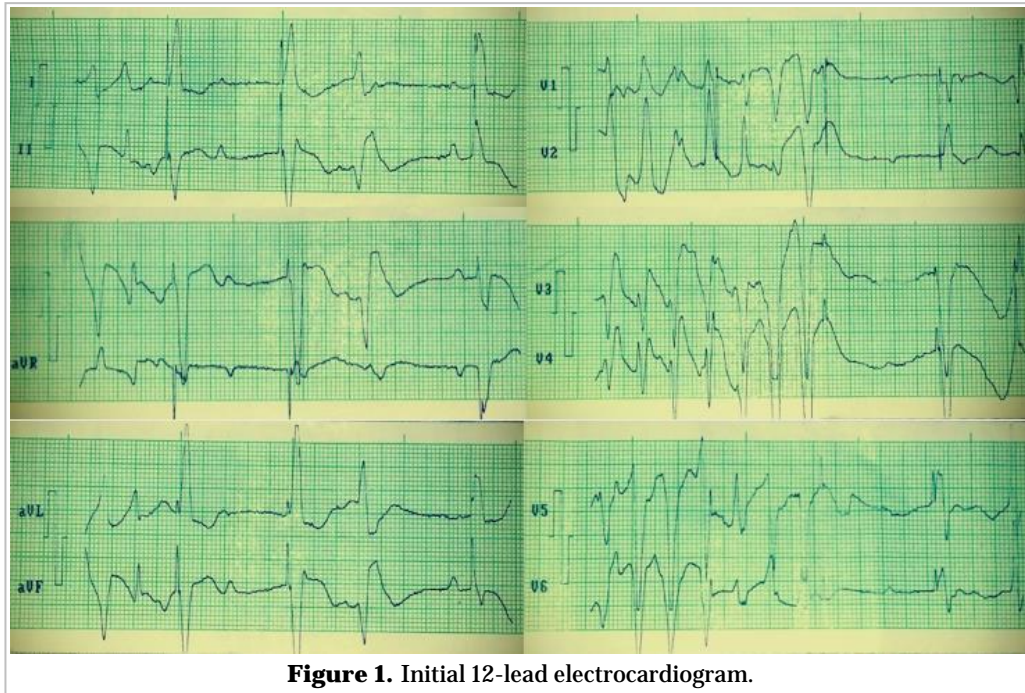


Figure 1. Initial 12-lead electrocardiogram.

with left bundle block branch (LBBB) pattern, superior QRS axis, pattern of appropriate discordance in precordial leads, complete AVB with atrioventricular dissociation; basic interval, from the first spike observed until the second one, of 1000 ms in standard and limb leads, escape interval from premature ventricular contraction located next to the second paced beat until the third one with its spike of 1000 ms; besides, at the beginning of the registration it is appreciated, in standard and limb leads, rhythms consistent with polymorphic ventricular tachycardia TdP type, better registered in precordial leads (first seven beats); later it is observed a detection failure with spike of pacemaker that falls on the T wave of the TdP last beat, that coincides with the absolute refractory period and, therefore, it is not capable of producing ventricular capture, but between this spike and the next one, the basic interval is of 1000 ms again. Alternance and notches of the T wave with normal QT and cQT are appreciated (**Figure 1**).

Next, a long D_{II} lead was recorded, where the following elements were found: in the superior trace (**Figure 2**), three beats of ventricular bigeminy with short-coupling intervals are observed, the two first bigeminated complexes present a QT interval of 520 ms and cQT of 631 ms –calculated using the Fridericia´s formula–, QT dispersion higher than 60 ms and subsequent to the last bigeminated premature ventricular complex, two premature ventricular contractions of different focal spots that start a short torsadogenic event that continues in the inferior trace are observed; later, a paced beat is observed,

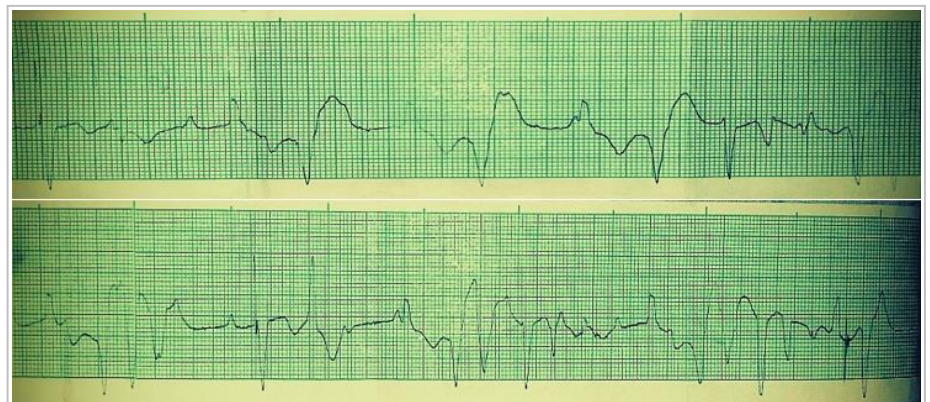


Figure 2. Long D_{II} during the syncopal event.

another premature ventricular contraction with short-coupling that provokes a longer TdP event of 13 complexes, that stops when the device captures the ventricle again, but with detection failure; the spike at the ST level of the last ventricular complex must be noticed. There is also atrioventricular dissociation by complete AVB.

A blood sample for ionogram and other tests was taken (Table), where moderated hypokalemia and hyperglycemia were observed, and an echocardiogram was also performed, where remarkable structural or functional anomalies were not appreciated.

Since no clinical, enzymatic, imaging or electrocardiographic elements were found, which might suggest severe myocardial ischemia, since there were no personal or family history of congenital long QT syndrome, and since moderated hypokalemia was observed, besides knowing about the usage of the maximum dose of the orally administered glucose-lowering drug glibenclamide, plus the described electrocardiographic elements, an acquired long QT syndrome was diagnosed, secondary to the electrolytic disorder and, presumably, to the usage of sulfonylureas in the treatment of diabetes mellitus, with the subsequent emergence of syncopal events and TdP type ventricular tachycardia. Due to these reasons, the following therapeutic measures were established: acute correction of the hypokalemia condition, 10% magnesium sulfate was intravenously administered as well as positive inotropic therapeutic with dobutamine, the glucose-lowering drug was initially replaced by insulin, the intracardiac stimulation device was reprogrammed, increasing the basic heart rate and optimizing the amplitude and duration thresholds of the impulses, correcting therefore the capture and detection failures –that also contribute to the ventricular tachyarrhythmical events– and, with all these measures, the syncopal condition and the TdP events disappeared.

Once the arrhythmical condition was corrected, the enalapril was associated to the anti-hypertensive treatment, substituting the thiazide diuretic, with the objective (also) of saving

the maximum potassium level offered by this drug.

A further electrocardiogram was recorded (Figure 3), that confirmed the absence of arrhythmogenic events, with presence of her own rhythm, followed by ventricular stimulation and capture by monopolar VVI pacemaker, with equidistant basic and escape (800 ms) intervals at a heart rate of 75 bpm, with isolated monomorphic premature ventricular contractions.

The patient was asked for her consent to be re-operated with placement of the atrial lead and changing the generator to bicameral, in order to

Table. Blood tests' results.

Parámetro	Valor
Potassium	2.3 mEq/l
Sodium	142 mEq/L
Chlorine	90 mEq/L
Ionic Calcium	1.25 mmol/l
CK-MB	18 U/l
CK (phosphocreatine kinase)	97 U/l
Glycaemia	12.6 mmol/l
Creatinine	124 µmol/l

CK-MB, creatine kinase isoenzyme MB

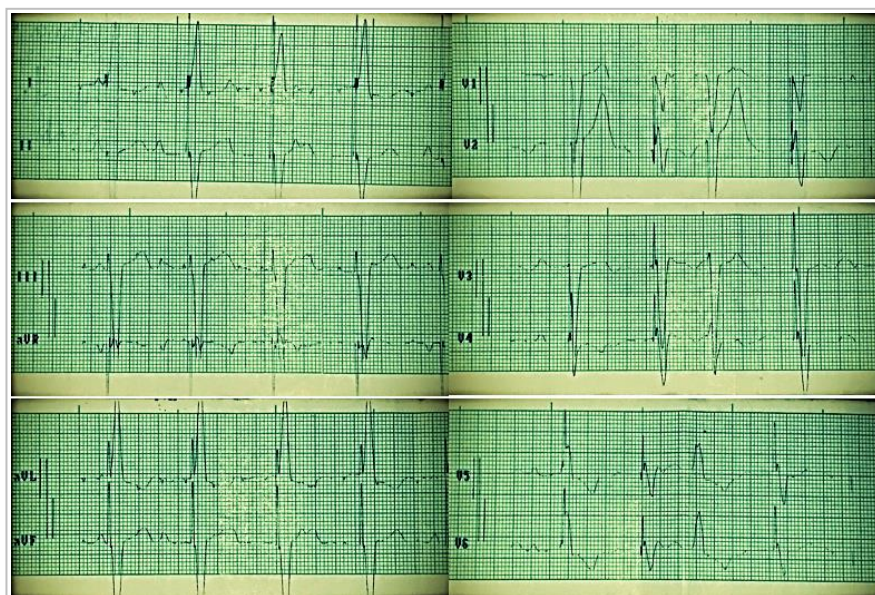


Figure 3. 12-lead electrocardiogram after establishing the treatment and reprogramming the device.

achieve a sequence of synchronized atrioventricular activation, but she refused this procedure.

After being asymptomatic during 72 hours, without recurrence of the ventricular tachyarrhythmia, the patient was discharged from our Department and was transferred to the Department of Internal Medicine to continue with the study of the fluid and electrolyte imbalance, and to readjust the treatment for the diabetes mellitus, with the suggestion of not using sulfonylureas.

COMMENTS

In the described case, it can be appreciated how the convergence of the fluid and electrolyte factors (hypokalemia), pharmacological factors (usage of glibenclamide) and the permanent pacemaker's dysfunction, gave place to the emergence of an acquired long QT syndrome with TdP and syncopes, in a patient without any other biochemical, clinical or congenital elements that might explain this situation.

Besides its function and specific action, most of the drugs with potential side effects predisposing to TdP development are $I_{Kr}/K_v11.1$ channel blockers, also called HERG (human ether-a-go-go-related) channel blockers. In fact, the drugs prolonging the QT create a phenotype similar to the type 2 long QT syndrome by decreasing the effectiveness of the repolarization and ulterior prolongation of the cardiac action potential⁹.

Since a long time ago it is known that the electrolytic disorders like the hypokalemia, hypomagnesemia and hypocalcemia promote the emergence of this proarrhythmical manifestation. If on top of this, potential torsadogenic drugs are added, then the emergence of long QT syndrome could become more frequent, with symptoms that can go from syncope to sudden death, due to TdP or ventricular fibrillation, if early diagnosis and treatment are not carried out^{14,15}.

Leonard *et al*¹⁶ demonstrated, in a recent study, that the sulfonylureas, like glibenclamide and glimepiride, potentially block the ATP-dependent potassium channels, that might reduce or eliminate the ischemic preconditioning, and prevent and shorten the duration of the action potential, as well as inhibit the channel sustained by the HERG gene, which would be related to the electrocardiogram's QT interval prolongation.

Other authors state as well that the glibenclamide, besides being the second-generation sulpho-

nylurea with the highest risk of hypoglycemia, can provoke the described effects about the channel sustained by the HERG gene and the ATP-dependent potassium channels, which minimize the natural response to the myocardium's excitability to the acute ischaemia and increases the risk of arrhythmias caused by the delays in the depolarization, but it can block the re-entrant arrhythmias^{16,17}.

It is valid to appreciate that our patient with a VVI pacemaker, with complete AVB, developed TdP because of the intermittent stimulation failure; due to the same reasons premature ventricular contractions took place, which induced short-long-short ventricular sequences. These facts, associated to the hypokalemia and the usage of glibenclamide, might have been combined to result in irregularities of the R-R interval, which subsequently reduced the repolarization reserve and started the TdP. In the complete AVB, when the escape rhythm is slow, the more irregular the R-R interval is, the longer the refractory periods and the duration of the action potential are, and as a result, the possibilities of generating TdP re-entrant arrhythmias increase.

Similar cases of TdP events in patients with complete AVB and implanted pacemakers have been published. Palanca *et al*¹⁸ described syncopal events due to this type of malignant ventricular arrhythmia in 3 patients with complete AVB after an implantation of a unique lead wire in a VDD pacemaker. The defective intermittent atrial detection may lead to a change to VVI mode in this modality, which can induce the bradycardia and sudden oscillations of the R-R interval, that act as a precipitating factor to start the TdP.

The cQT measuring, in our case, was made according to the Fridericia's formula, since it is considerably superior to the Bazett's one for measuring this electrocardiographic parameter, when the heart rate is out of the physiological range¹⁹.

It should be mentioned that the electrocardiographic elements of a very high risk of sudden death that this patient presented, which were registered during the third syncopal event, were identified in the D_{II} lead trace with the event of bigeminated premature ventricular contractions, and apart from the remarkable prolongation of the QT interval, with obvious dispersion, there were observed notches in the T waves, alternant in their duration, and multifocal and polymorphic premature ventricular complexes with short-coupling intervals; all of them are elements of poor prognosis and high probability of ventricular arrhythmogenesis.

Electrocardiographic signs suggesting SCD should be always taken into account when examining an electrocardiogram, it is a valuable complementary method to stratify the risk that a patient might have of presenting malignant arrhythmias, in order to offer him/her the best therapeutic options to prevent major adverse –or even deadly– events.

REFERENCES

1. Tester DJ, Ackerman MJ. The molecular autopsy: should the evaluation continue after the funeral? *Pediatr Cardiol.* 2012;33(3):461-70.
2. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(6):524-39.
3. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, *et al.* Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;115(3):361-7.
4. Van Norstrand DW, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: do ion channels play a role? *Heart Rhythm.* 2009;6(2):272-8.
5. Contreras E, Gómez JE, Zuluaga SX. Síndrome de QT largo. *Rev Colomb Cardiol.* 2008;15(1):12-7.
6. Sovari AA, Kocheril AG, Assadi R, Baas AS. Long QT Syndrome [Internet]. *Medscape: e-medicine* [cited Jan 29, 2019]; 2017. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/157826-overview#a3>
7. Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *J Intern Med.* 2006;259(1):59-69.
8. Fitzgerald PT, Ackerman MJ. Drug-induced torsades de pointes: the evolving role of pharmacogenetics. *Heart Rhythm.* 2005;2(2 Suppl):S30-7.
9. Modell SM, Lehmann MH. The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review. *Genet Med.* 2006;8(3):143-55.
10. Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1966;59(2):263-72.
11. Dessertenne F, Fablato A, Coumel P. Un chapitre nouveau d'electrocardiographie: Les variations progressive de l'amplitude de l'electrocardiogramme. *Actual Cardiol Angeiol Int.* 1966;15:241-58.
12. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, Levi J, Gottlieb S, Benhorin J, *et al.* Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes. A study of 10 patients. *Circulation.* 1981;64(6):1167-74.
13. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL. Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1983; 2(5):806-17.
14. Curry P, Fitchett D, Stubbs W, Krikler D. Ventricular arrhythmias and hypokalaemia. *Lancet.* 1976; 2(7979):231-3.
15. Surawicz B. Is hypomagnesemia or magnesium deficiency arrhythmogenic? *J Am Coll Cardiol.* 1989;14(4):1093-6.
16. Leonard CE, Brensinger CM, Aquilante CL, Bilker WB, Boudreau DM, Deo R, *et al.* Comparative safety of sulfonylureas and the risk of sudden cardiac arrest and ventricular arrhythmia. *Diabetes Care.* 2018;41(4):713-22.
17. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitão CB, Gross JL. (2016) The Association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med* [Internet]. 2016 [cited Feb 2, 2019] 13(4):e1001992. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4829174/pdf/pmed.1001992.pdf>
18. Palanca V, Navarro A, Jiménez J, Quesada A, Morrell S, Roda J. Infrasonado auricular intermitente de marcapasos VDD en pacientes con repolarización sensible a bradicardia: un potencial mecanismo de arritmias ventriculares. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(2):229-32.
19. Perz S, Küfner R, Meisinger C, Ziegler D, Englmeier KH, and members of the KORA Study Group. The effect of different QT interval corrections for heart rate on the QT distributions in diabetics and non-diabetic subjects. *Beitrg zur 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft fr Biomedizinische Technik im VDE BMT 2004, TU Ilmenau, 22-24/09/2004. Biomedizinische Technik 2004;49 (Erganzungsband 2):296-7.*