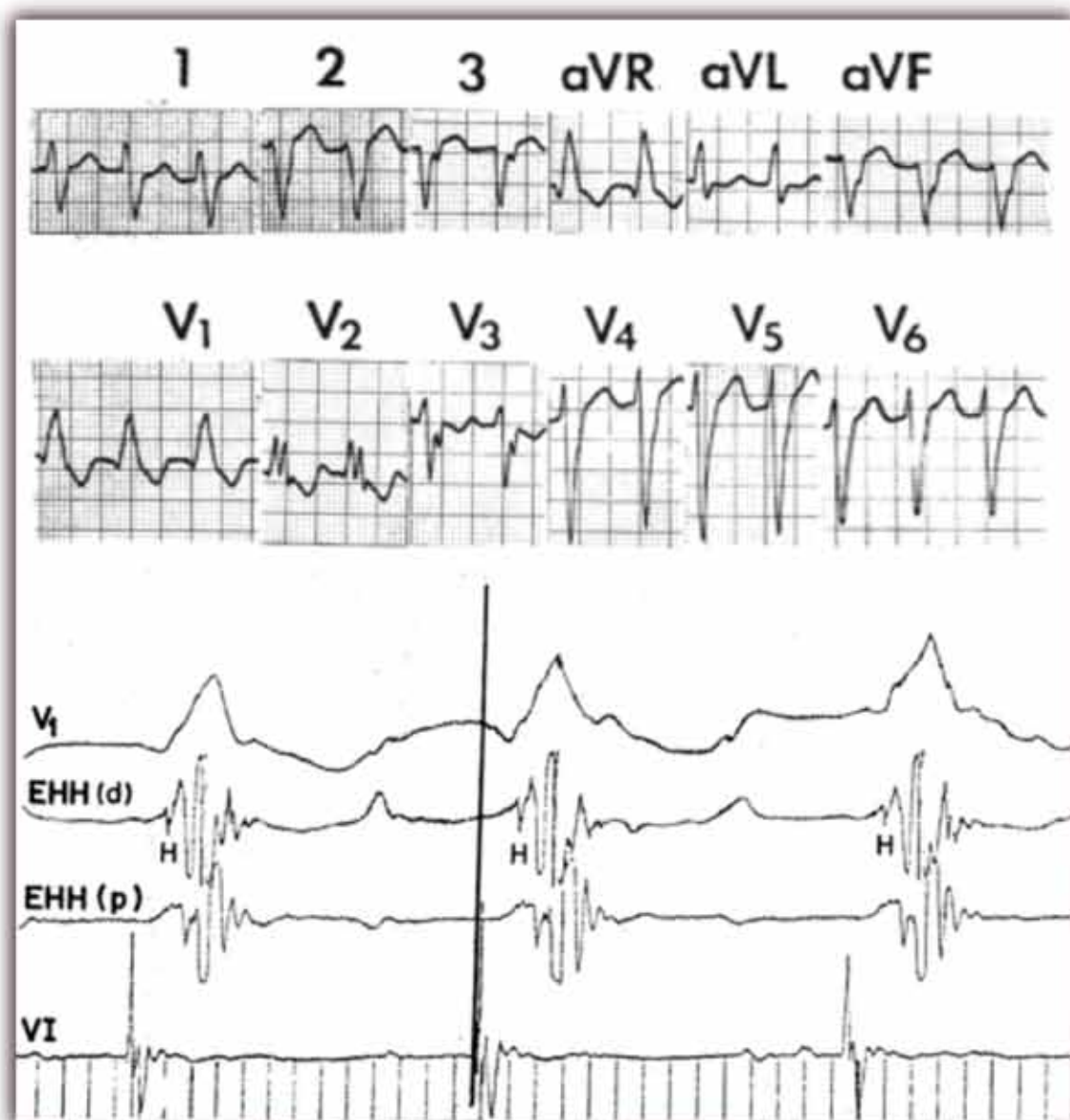


# Cardiología e hipertensión



Volumen 13 • Fascículo 54 • Marzo 2012 • ISSN 0329-4307  
Número especial dedicado a "Arritmias"



# Cardiología e hipertensión

NOTICIAS DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CARDIOLÓGICAS  
"Prof. Dr. Alberto C. Taquini" • Facultad de Medicina • UBA-CONICET

Director Científico  
Prof. Dr. José Milei

Secretarios de redacción  
Dra. Matilde Otero-Losada  
Dr. Julián González

Diseño  
Mariana Milei

## Comité Editorial

Dr. Giuseppe Ambrosio (PERUGIA)  
Dr. Francisco Azzato (BUENOS AIRES)  
Dr. Adrián Baranchuk (ONTARIO)  
Dr. Claudio Bellido (BUENOS AIRES)  
Dr. Horacio Carbajal (LA PLATA)  
Dr. Fernando De la Serna (TUCUMÁN)  
Dr. Horacio E. Cingolani (LA PLATA)  
Dr. Raúl Domenech (SGO. DE CHILE)  
Dr. Saúl Drajer (BUENOS AIRES)  
Dr. Marcelo Elizari (BUENOS AIRES)  
Dr. Roberto Ferrari (FERRARA)  
Dr. Ricardo J. Gelpi (BUENOS AIRES)  
Dr. Hernán Gómez Llambí (BS. AS.)  
Dr. Jorge González Zuelgaray (BS. AS.)  
Dra. Liliana Grinfeld (BUENOS AIRES)

Dr. David Hearse (LONDRES)  
Dr. Emilio Kuschner (CÓRDOBA)  
Dr. Hideo Kusuoka (OSAKA)  
Dr. Jorge Jalil (SGO. DE CHILE)  
Dr. Mario Lado (MONTEVIDEO)  
Dr. Julio Lázzari (BUENOS AIRES)  
Dr. Jorge Lerman (BUENOS AIRES)  
Dr. Jaime Levenson (PARÍS)  
Dr. José L. López Sendón (MADRID)  
Dr. Mario F. C. Maranhão (CURITIBA)  
Dr. Mario Marzilli (PISA)  
Dr. Lionel Opie (CAPE TOWN)  
Dr. Andrés Perez Riera (SAN PABLO)  
Dr. Agustín Ramírez (BUENOS AIRES)  
Dr. William C. Roberts (HOUSTON)

Dr. Ramiro Sánchez (BUENOS AIRES)  
Dr. Edgardo Schapachnik (BUENOS AIRES)  
Dra. Jutta Schapper (BAD NAUHEIN)  
Dr. Samuel Sclarovsky (ISRAEL)  
Dr. Roberto Sica (BUENOS AIRES)  
Dr. Rubén Storino (LA PLATA)  
Dr. Norberto Tavella (MONTEVIDEO)  
Dr. Jorge Toblli (BUENOS AIRES)  
Dr. Manuel Vázquez Blanco (BS. AS.)  
Dr. Alberto Villamil (BUENOS AIRES)  
Dr. Alberto Zanchetti (MILANO)

## Auspiciado por:

- Secretaría de Estado de Ciencia y Tecnología de la República Argentina
- Consejo de Hipertensión Arterial (Sociedad Argentina de Cardiología)
- Comité de Hipertensión Arterial (Federación Argentina de Cardiología)

NOTICIAS DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CARDIOLÓGICAS  
"Prof. Dr. Alberto C. Taquini" • Facultad de Medicina • UBA-CONICET

Director: Prof. Dr. José Milei

# Cardiología e hipertensión

NOTICIAS DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CARDIOLÓGICAS  
“Prof. Dr. Alberto C. Taquini” • Facultad de Medicina • UBA-CONICET

## Indice

Página 4	Reversión de taquimiocardiopatía luego de la ablación por radiofrecuencia de taquicardia ventricular sensible al verapamilo y a la adenosina
Página 8	Intervalo QT prolongado reversible con lidocaína como evidencia clínica de participación de los canales de Na <sup>+</sup>
Página 11	¿Bloqueo A-V o pseudobloqueo 2:1 durante tratamiento con amiodarona?
Página 15	Efecto arritmogénico del cisplatino

**Figura de tapa:** los trazados que aparecen en la imagen están descriptos en la Figura 1 (página 5) y en la Figura 4 (página 6).



## Lanzamiento del Informe del grupo de trabajo: Prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular



El 27 de octubre tuvo lugar en la sede de Arrhythmia Alliance – Argentina el lanzamiento del Informe “**¿Cómo reducir los accidentes cerebrovasculares en Latinoamérica?**”. Con dicho motivo hubo exposiciones y un permanente e interesante intercambio de opiniones y propuestas entre el auditorio, constituido por médicos clínicos, cardiólogos y electrofisiólogos, por pacientes agrupados en la Asociación para el Tratamiento de la Fibrilación Auricular, por legisladores vinculados con el área de la salud y periodistas.

El evento se vio prestigiado por la presencia de los invitados extranjeros: Prof. Dr. John Camm, Director de Cardiología Clínica de St. George's University (Londres) y Presidente de Arrhythmia Alliance en el Reino Unido; Trudie Lobban MBE, fundadora de Arrhythmia Alliance, y Dr. Walter Reyes Caorsi, Profesor Adjunto de Cardiología de la Universidad de Montevideo y Jefe de Electrofisiología del Instituto Casa de Galicia (Montevideo).

El Informe constituye un verdadero “llamado a la acción” para crear toma de conciencia por parte de la comunidad médica, de las sociedades científicas y de la población en general acerca de la importancia de la prevención del accidente cerebrovascular vinculado con la fibrilación auricular, que constituye entre el 15 y el 20% de los ACV, con la particularidad de que tiene doble mortalidad y 50% más discapacidad que cuando se deben a otras causas.

Se puso especial énfasis en la importancia de la detección temprana de la fibrilación auricular con medidas tan simples como el control del pulso arterial por parte de la población y se dedicó especial atención a la introducción reciente de nuevos anticoagulantes con mayores facilidades en su administración, menores interacciones con los alimentos y ausencia de necesidad de controles.

La obra se divide en las siguientes secciones:

- Prólogo
- Resumen ejecutivo
- Llamado a la acción
- Accidente cerebrovascular: una causa significativa de enfermedad y muerte
- Fibrilación auricular: un factor de riesgo importante para el accidente cerebrovascular
- Detección de la fibrilación auricular y estratificación del riesgo del accidente cerebrovascular
- Características del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular
- Costo elevado del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular para las personas y para la sociedad
- Prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular
- Guías para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular
- Desafíos actuales para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular
- Avances recientes para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular

Quienes deseen contar con este importante material pueden dirigirse, mediante correo electrónico, a: [arritmias@arritmias.org.ar](mailto:arritmias@arritmias.org.ar)  
o a: [sectaquini@fmed.uba.ar](mailto:sectaquini@fmed.uba.ar)



**Imagen de arriba a la izquierda:** Dres. Eduardo Gallardo y Eduardo Rousseau (integrantes del Consejo Directivo de Arrhythmia Alliance - Argentina) y Prof. Dr. José Milei (Director del ININCA)

**Imagen de arriba a la derecha:** Dres. Víctor Arregui (Jefe de Cardiología del Hospital Italiano de La Plata), John Camm, Jorge González Zuelgaray y Gonzalo Pérez (Presidente de CONAREC)

**Imagen de la izquierda:** El Prof. Camm (Director de Cardiología Clínica de St. George's University, Londres, y Presidente de Arrhythmia Alliance en el Reino Unido) durante una de sus exposiciones

# Reversión de taquimiocardiopatía luego de la ablación por radiofrecuencia de taquicardia ventricular sensible al verapamilo y a la adenosina

A. Marcelo Abud, Hospital Cullen y Sanatorio San Jerónimo, Santa Fe. Jorge González Zuelgaray, Instituto de Investigaciones Cardiológicas “Prof. Dr. Alberto C. Taquini” (UBA-CONICET) y Sanatorio de la Trinidad San Isidro, Buenos Aires.

## Introducción

La taquicardia ventricular (TV) sostenida constituye un disturbio eléctrico, generalmente desencadenado por un mecanismo de reentrada proveniente de diferentes áreas de cicatriz miocárdica, y su presencia puede acompañarse de un riesgo aumentado de muerte súbita.

Ciertas formas de TV (imagen de BCRD con eje superior y de BCRI con eje inferior) presentan características especiales: 1) ausencia de enfermedad cardíaca estructural, 2) mecanismos electrofisiológicos no bien establecidos (reentrada-automatismo anormal-actividad gatillada), 3) respuesta farmacológica específica, por la cual se las reconoce en la literatura como “TV verapamilo-adenosina y/o catecolaminosensibles”, respectivamente, 4) los resultados reportados con ablación por radiofrecuencia son excelentes, y 5) se presentan clínicamente con palpitaciones, presíncope, síncope y es remota la asociación con muerte súbita.

En este reporte describimos una forma excepcional de presentación clínica: insuficiencia cardíaca congestiva por “taquimiocardiopatía” debido al comportamiento de esta arritmia con carácter incesante.

## Caso Clínico

Varón de 26 años que ingresó al servicio de Cardiología con palpitaciones regulares y rápidas en precordio y base del cuello en forma permanente, de un mes de evolución. Quince días antes del ingreso se había agregado disnea rápidamente progresiva, hasta llegar a la clase funcional IV (NYHA). Presentaba historia de múltiples episodios de “taquicardias paroxísticas” desde los doce años, que requirieron repetidas internaciones. Los episodios se presentaban como palpitaciones y se interrumpían con la administración de amiodarona y/o cardioversión eléctrica. Se hallaba asintomático bajo tratamiento con amiodarona (200mg/día), que había abandonado tres meses antes del ingreso. No presentaba antecedentes de alcoholismo, hipertensión arterial, historia familiar de cardiopatía ni afecciones sistémicas de reconocida asociación con la presencia de miocardiopatía. En el examen físico se halló una presión arterial de 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 150 lat/min, pulsaciones rápidas regulares en la base del cuello, ingurgitación yugular 3/4, latido de Dressler, galope cardíaco por tercer ruido, escasos rales finos en ambas bases pulmonares, hepatomegalia dolorosa y signo de Godet en los miembros inferiores.

La radiografía de tórax mostraba cardiomegalia con edema intersticial y en el electrocardiograma se observaba una TV con imagen de BCRD y eje eléctrico en  $-60$  grados. A su ingreso se administró amiodarona por vía oral en dosis inicial de 600 mg/día seguida por 400 mg durante 3 días, con lo que se logró sólo un enlentecimiento de la arritmia (Figura 1).

La adenosina endovenosa en dosis de 6mg produjo una dramática prolongación en la longitud del ciclo a 760 msec y con verapamilo (5 mg por vía endovenosa) se logró en forma reproducible la interrupción de la taquicardia dentro de los tres minutos de su administración (Figura 2).

En ritmo sinusal se observaban ondas T negativas en las derivaciones de la cara inferior y en las precordiales izquierdas, con posterior normalización en forma gradual (memoria electrotónica), eje eléctrico del QRS en  $-15$  grados y signos de sobrecarga biauricular que desaparecieron por completo a los 10 meses de la eliminación de la arritmia (Figura 3).

El ecocardiograma mostró dilatación biventricular con severo deterioro de los índices de función sistólica del ventrículo izquierdo.

Ante la severidad del cuadro, se realizó un estudio electrofisiológico y una ablación por radiofrecuencia.

La TV se indujo con extraestímulos únicos con un amplio rango de intervalos de acoplamiento, con una relación inversa entre dicho intervalo y el ciclo hasta el primer latido de la taquicardia. El marcapaseo ventricular rápido también logró su inducción, sin que hubiera una relación crítica entre el número de latidos marapaseados y la inducibilidad. No se introdujeron extraestímulos auriculares ni se consideró necesaria la infusión de isoproterenol.

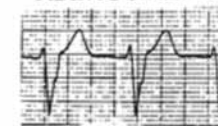
Durante la TV se registró una deflexión hisiana que precedía en forma permanente al electrograma ventricular endocavitario pero tenía un retardo de 15 msec con respecto al inicio del QRS de superficie (activación de His retrógrada) (Figura 4). La relación A-V era 1:1, con disociación durante sobreestimulación auricular sin interrupción de la taquicardia, que era interrumpida fácilmente con extraestímulos ventriculares y/o marcapaseo ventricular rápido. No se observaron otras morfologías de TV.

Durante el mapeo de la arritmia se registró actividad presistólica con máxima precocidad en la región ínfero-apico-septal del ventrículo izquierdo. En dicha zona se observaba además una deflexión rápida que precedía a la activación ventricular (potencial "P" - Purkinje). No se observaban actividad fragmentada ni potenciales mesodiastólicos, tanto en ritmo sinusal como durante la TV. No se realizó "pace-mapping".

**BASAL**



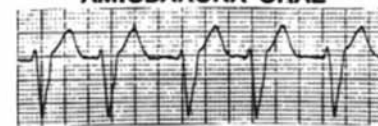
**ADENOSINA EV**



**VERAPAMILO EV**



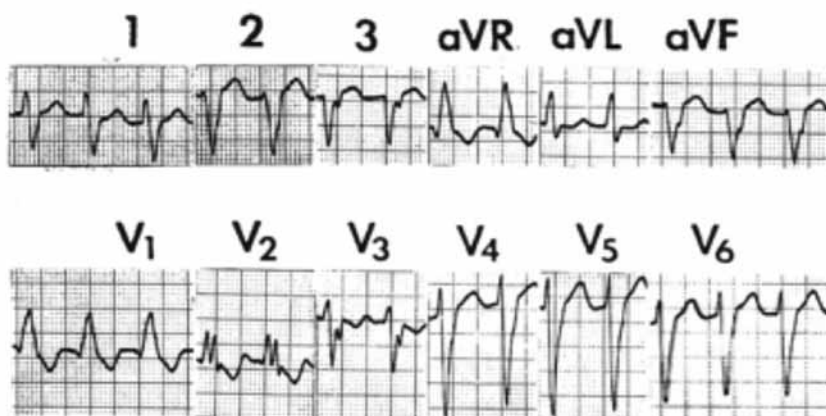
**AMIODARONA ORAL**



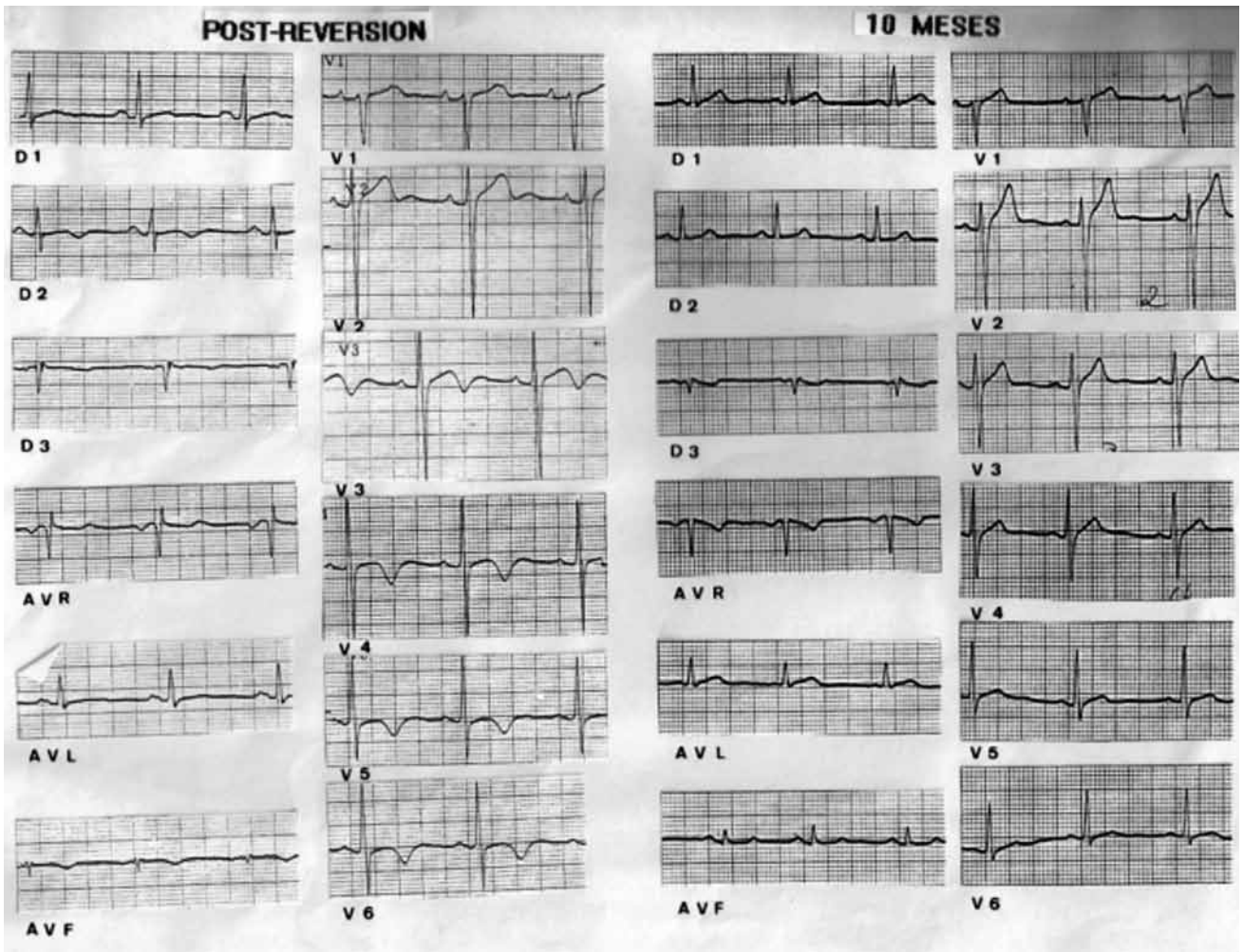
**Figura 2.** De arriba hacia abajo, se observa la duración del ciclo basal de 400 msec, con prolongación a 760 msec con adenosina, la interrupción de la arritmia con verapamilo y un enlentecimiento con alternancia de ciclos largos y cortos con amiodarona oral.

La emisión de radiofrecuencia en dicha zona produjo interrupción de la taquicardia, que dejó de ser inducible con marcapaseo desde ambos ventrículos (trenes y estimulación programada) con y sin isoproterenol. Paulatinamente el paciente volvió a estar en clase funcional I (NYHA) y los estudios complementarios mostraron una progresiva mejoría tanto de los diámetros ventriculares como de los índices de función sistólica del ventrículo izquierdo, hasta su completa normalización (Tabla 1). En la Figura 5 se aprecia la normalización del índice cardiotorácico a los 10 meses posablación.

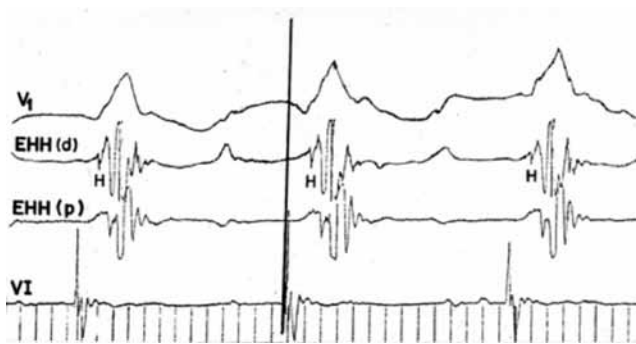
Un nuevo estudio electrofisiológico a los dos meses resultó negativo y durante el seguimiento (18 años) no se han observado recurrencias de la arritmia en ausencia de tratamiento.



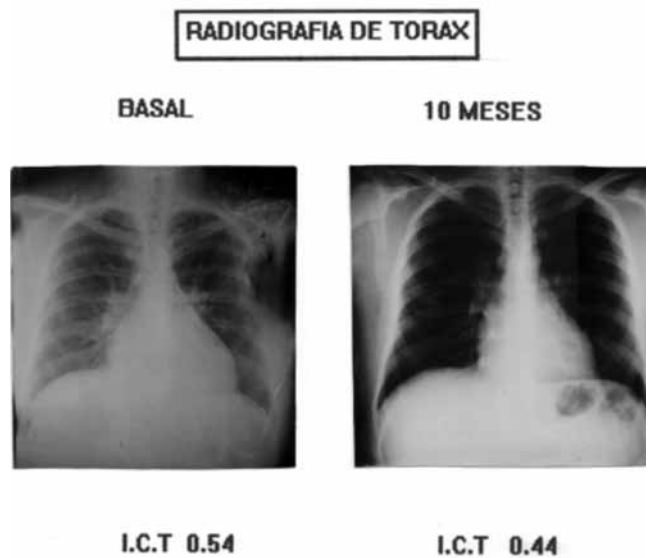
**Figura 1.** Electrocardiograma de doce derivaciones en el que se observa una taquicardia con QRS ancho e imagen de bloqueo de rama derecha con eje superior durante la ingestión de amiodarona oral (que ocasionó la prolongación del ciclo a 500 msec).



**Figura 3.** Electrocardiogramas registrados inmediatamente luego de la terminación de la arritmia y a los 10 meses de la ablación. En el seguimiento se observa normalización de las ondas T y desaparición de los signos de sobrecarga biauricular.



**Figura 4.** Registro endocavitario durante la taquicardia ventricular. De arriba hacia abajo, derivaciones V1, electrogramas del haz de His distal y proximal y electrograma del ventrículo izquierdo registrado con el catéter de ablación. Se observa la activación del haz de His (H) en forma retrógrada.



**Figura 5.** Normalización del índice cardiotorácico a los 10 meses posablación.

	PRE-ABL	1 mes	5 meses	7 meses
DDVI (mm)	81	58	55	54
DSVI (mm)	48	42	39	34
VD (mm)	32	30	20	20
Fr. AC. (%)	22	28	29	37
DIST. M-S (mm)	14	8	9	6
AI (mm)	45	35	35	37
F. Ey (REPOSO) (ESF.)			45 % 51 %	54% 61%
C.F.	IV	I	I	I

**Tabla 1.** Evolución de los parámetros ecocardiográficos, de la fracción de eyección y de la clase funcional a partir de la ablación por radiofrecuencia.

Abreviaturas: **AI**, aurícula izquierda; **C.F.**, clase funcional; **DDVI**, diámetro diastólico ventricular izquierdo; **DSVI**, diámetro sistólico ventricular izquierdo; **F. Ey**, fracción de eyección; **Fr. AC.**, fracción de acortamiento; **VD**, ventrículo derecho.

## Discusión

La asociación entre formas crónicas no controladas de taquiarritmias y un síndrome símil-miocardopatía ha sido motivo de diversos reportes en los últimos años.

Esta entidad se caracteriza por diversos grados de disfunción ventricular izquierda (expresada por dilatación con depresión de los índices de función sistólica), que revierte, generalmente en forma completa, con el control y/o eliminación de la arritmia, a diferencia de una verdadera miocardopatía dilatada.

Su fisiopatología ha generado controversias acerca de si la taquicardia es la causante real de la disfunción ventricular o si la arritmia ocurre como consecuencia y, a la vez, exacerba una miocardopatía subyacente. Numerosas evidencias provenientes de estudios experimentales y observaciones clínicas, demuestran que la exposición

a valores elevados de frecuencia cardíaca por períodos prolongados produce un fenómeno de isquemia miocárdica relativa debido a la disminución del flujo coronario (caída de la presión aórtica y acortamiento del llenado diastólico) asociada a un incremento del consumo de oxígeno miocárdico (por el anormal incremento de la frecuencia cardíaca). Como consecuencia directa, se produce una depleción de los sustratos de alta energía y depresión de las propiedades contráctiles de las fibras miocárdicas. Este proceso se sitúa fundamentalmente en el subendocardio, donde las biopsias endomiocárdicas demuestran leves signos de hipertrofia y vacuolización celular asociados a fibrosis intersticial, sin evidencias de procesos inflamatorios (hallazgos no indicativos de una forma específica de miocardopatía).

Una vez interrumpida la arritmia este proceso revierte lenta y progresiva-

mente, aunque pueden persistir ciertas lesiones histológicas.

Las arritmias causantes de este síndrome son las que tienen formas crónicas o incesantes, todas supraventriculares: fibrilación auricular, taquicardia auricular, aleteo auricular y reentradas AV por vías anómalas con conducción retrógrada lenta.

En este reporte se describe un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca con severa disfunción ventricular debida a una TV verapamilo-adenosino sensible de comportamiento incesante, lo que es absolutamente infrecuente. La evolución clínica muestra en forma clara la normalización de la función ventricular después del tratamiento exitoso con radiofrecuencia. La reversibilidad de este proceso y la existencia de estudios cardiológicos previos normales, constituyen fuertes evidencias en favor de una "taquimiocardopatía" debida a TV.



# Intervalo QT prolongado reversible con lidocaína como evidencia clínica de participación de los canales de Na<sup>+</sup>

Alfredo Del Río (h), Sanatorio Parque, Rosario.  
Jorge González Zuelgaray, Instituto de Investigaciones Cardiológicas “Prof. Dr. Alberto C. Taquini” (UBA-CONICET) y Sanatorio de la Trinidad San Isidro, Buenos Aires.

## Introducción

El síndrome de QT prolongado, de origen congénito o adquirido, constituye un trastorno cardíaco asociado con síncope y muerte súbita. La taquicardia ventricular polimorfa (“torsades de pointes”) constituye la presentación electrocardiográfica característica y su aparición se vincula con la existencia de posdespolarizaciones<sup>1</sup>.

La primera descripción del síndrome de QT prolongado congénito corresponde a Jervell y Lange-Nielsen<sup>2</sup>, quienes describieron una forma asociada con sordera. Por su parte, Romano y col. reportaron la existencia de QT prolongado no asociado a sordera<sup>3</sup>, lo que fue corroborado en 1964 por Ward<sup>4</sup>.

En 1966, Yanowitz y col., a través de la estimulación del ganglio estrellado izquierdo o de la estelectomía derecha, obtuvieron una prolongación del intervalo QT<sup>5</sup>. En una misma línea, Moss y McDonald<sup>6</sup> publicaron en 1971 los resultados de la primer gangliectomía cervicotorácica simpática en un paciente con QT prolongado y arritmias refractarias a la medicación.

Con estas observaciones nació la hipótesis del desbalance autonómico: menor actividad del sistema nervioso simpático derecho en comparación con la del lado izquierdo. Como nueva evidencia a favor de dicha hipótesis, Schwartz y col. demostraron una menor vulnerabilidad ventricular en perros con denervación simpática izquierda<sup>7</sup>.

En 1991, Keating y col. demostraron la existencia de un gen que codifica el QT prolongado (LQT1) en el brazo corto del cromosoma 11 en una familia con este síndrome<sup>8</sup>.

En 1994 se identificaron 2 genes adicionales asociados con QT prolongado: el LQT2 o HERG (en el cromosoma 7), que codifica parte del canal de K<sup>+</sup><sup>9</sup> y el LQT3 o SCN5A (en el cromosoma 3), que codifica el canal de Na<sup>+</sup><sup>10</sup>. Desde entonces se han multiplicado las variantes de esta entidad y sus correspondientes alteraciones genéticas. El presente caso aporta evidencias clínicas en apoyo de una alteración en los canales de Na<sup>+</sup> presente en ciertos pacientes con QT prolongado.

## Caso Clínico

Varón de 18 años, deportista, que como único antecedente presentaba una rinitis alérgica crónica medicada con loratadina.

Durante una práctica aeróbica sufrió un paro cardíaco del que fue resucitado sin secuelas por un sistema de Emergencias. En dicho episodio se documentó fibrilación ventricular que fue revertida con 300 joules.

El paciente ingresó a Unidad Coronaria en ritmo sinusal y bajo tratamiento con lidocaína por vía endovenosa (dosis de carga 100 mg y dosis de

mantenimiento de 2mg/min). El ECG de ingreso se observa en la figura 1.

Durante las primeras 24 horas de internación se registraron con telemetría 16 episodios de taquicardia ventricular polimorfa de hasta 11 latidos.

Al segundo día fue interrumpida la administración de lidocaína, tras lo cual se observó una marcada prolongación del intervalo QT así como una alteración en su configuración (figura 2). Al reinstaurar el goteo de la lidocaína el intervalo QT volvió a normalizarse y a los 30 minutos de una nueva suspensión se reprodujeron nuevamente las alteraciones

del QT y de la onda T. Estos hechos se repitieron al suspender y reiniciar la lidocaína en otras dos ocasiones, como prueba de la relación entre la droga y los cambios en la repolarización ventricular.

Los estudios de laboratorio y el ecocardiograma Doppler no mostraron alteraciones. Los electrocardiogramas de 12 derivaciones y los ecocardiogramas obtenidos en familiares directos fueron normales.

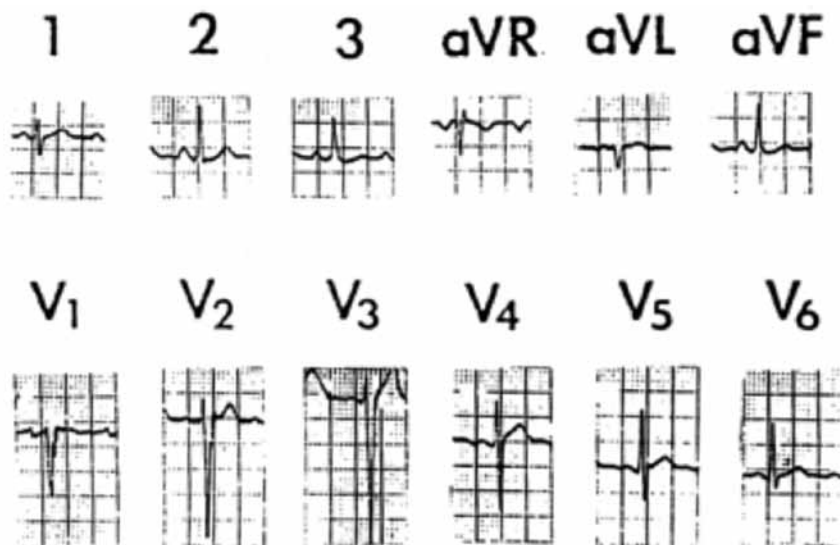
El cuadro fue interpretado como un síndrome de QT prolongado y desde entonces el paciente se encuentra en tratamiento con beta-bloqueantes (propranolol 240 mg/día), además de contraindicarse el empleo de loratadina.

El paciente fue sometido a una prueba ergométrica bajo tratamiento con propranolol sin hallazgos. Luego de 16 años de seguimiento se encuentra asintomático y con QT normal en controles electrocardiográficos mensuales.

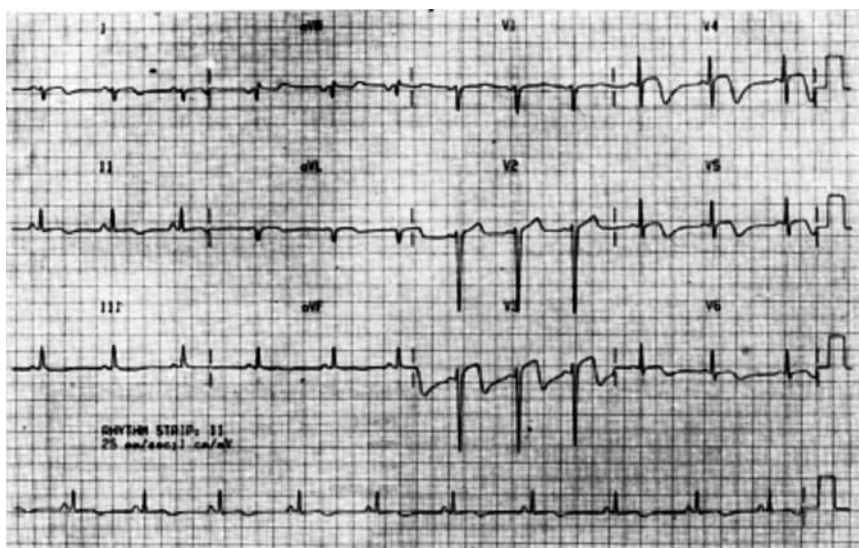
## Discusión

Han sido postuladas dos hipótesis para explicar la génesis del síndrome de QT prolongado. Una sugiere que el predominio de la inervación autonómica simpática izquierda sobre el corazón es responsable de la alteración en la repolarización ventricular y de las arritmias asociadas<sup>11-13</sup>. Esta hipótesis se sustenta en experimentos en corazón canino en los que fue posible inducir arritmias siguiendo a la remoción del ganglio estrellado derecho. Existen evidencias adicionales que muestran un efecto beneficioso de los beta-bloqueantes y de la gangliectomía cervicotorácica izquierda en pacientes con síndrome de QT prolongado.

Una segunda hipótesis, actualmente confirmada por innumerables estudios, sugiere la existencia de mutaciones en genes que codifican la actividad de canales iónicos cardíacos<sup>8-10</sup>. La alteración de estos canales es responsable de la



**Figura 1.** Electrocardiograma de 12 derivaciones durante la administración de lidocaína.



**Figura 2.** Marcada prolongación del QT y alteraciones primarias de la onda T una vez suspendida la lidocaína.

prolongación en la repolarización ventricular. Este retraso causaría activación de todos los canales de calcio tipo L, lo que produciría pos-despolarizaciones que serían las causantes de las arritmias ventriculares de tipo "torsades de pointes".

Towbin y col. hallaron el locus anómalo Harvey ras-1 en el 65% de 23 familias con QT prolongado, lo que habla de la heterogenicidad genética en este síndrome<sup>14</sup>.

Curran y col.<sup>9</sup> sugirieron que el gen HERG no sólo puede transmitirse genéticamente sino que podría deberse a mutación espontánea, lo cual explica casos esporádicos de QT prolongado, como el que motiva el presente reporte. El gen HERG codificaría la secuencia de aminoácidos de los canales de K<sup>+</sup>. Estos canales estarían formados por 4 subunidades alfa, y de la combinación de subunidades normales y mutantes resultaría una mayor o menor disfunción.

También se ha observado que algunas formas de QT prolongado resultan de mutaciones en el gen que codifica al canal de Na<sup>+</sup>, y como mecanismo de las arritmias causadas por pos-despolarizaciones tempranas puede postularse en tal caso la existencia de una corriente de entrada de Na<sup>+</sup> no inactivada, con el consiguiente incremento en la duración del potencial de acción. La primera demostración clínica en tal sentido fue provista por Schwartz y col.<sup>15</sup>, quienes observaron en 8 de 15 pacientes con QT prolongado congénito y arritmias ventriculares malignas, una alteración genética en el cromosoma LQT3 y un acortamiento del QT luego de la administración oral de mexiletina.

El presente caso constituye una demostración de reversibilidad en las anomalías de la repolarización en este cuadro luego de la administración de lidocaína por vía endovenosa. Si bien no se realizó un estudio genético del paciente ni de sus familiares, el comportamiento observado se asemeja notablemente al descrito en pacientes con alteración del gen SCN5A o LQT3. Sin embargo, el episodio de paro cardíaco

con fibrilación ventricular fue desencadenado por el ejercicio; esto difiere de lo reportado por Schwartz y col.<sup>15</sup> en 7 de sus 8 pacientes con normalización del QT luego de mexiletina oral ya que los eventos arrítmicos ocurrieron en reposo.

Cabe considerar el criterio para la selección del tratamiento crónico en nuestro paciente. Si bien la mexiletina oral podría constituir una opción, la relación entre el episodio de paro cardíaco y el ejercicio constituye una evidencia a favor de alteraciones mediadas por la actividad adrenérgica. También Schwartz y col.<sup>15</sup>, en pacientes con el gen LQT3 y arritmias desencadenadas por el esfuerzo indicaron tratamiento betabloqueante, a diferencia de los demás pacientes, a quienes trataron con mexiletina.

El paciente del presente reporte presenta una forma esporádica de QT

prolongado asociado con arritmias malignas y con evidencias de alteración de los canales de Na<sup>+</sup>. La loratadina, antihistamínico de uso extendido cuya acción sobre dichos canales no ha sido analizada, pudo haber jugado un rol en el desenmascaramiento de un trastorno latente.

Es muy probable que existan mecanismos iónicos involucrados en la génesis del QT prolongado que aun no han sido dilucidados. Existen pacientes con intervalo QT prolongado en forma basal, otros presentan un QT prolongado cuando son sometidos a situaciones de stress y finalmente, en otros casos la alteración se manifiesta con ciertas drogas. Podría existir una predisposición en ciertos pacientes a desarrollar cuadros de QT prolongado, dependiendo de la mayor o menor disfunción en las corrientes iónicas que intervienen en la repolarización ventricular.

## Referencias

1. Brugada P y Wellens HJJ. Early afterdepolarizations: Role in conduction block, prolonged repolarization dependent reexcitation, and tachyarrhythmias in the human heart. *PACE* 1985; 8:889.
2. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54:59.
3. Romano C, Gemme G y Pongiglione R. Arritmie cardiache rare in etate pediátrica. *Clin Pediatr* 1963; 45:656.
4. Ward OC. New familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964; 54:103
5. Yanowitz R, Preston JB, Abildskov JA. Functional distribution of right and left stellate innervations to the ventricles: Production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone. *Circ Res* 1966; 18:416.
6. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med* 1971; 285:903.
7. Schwartz PJ, Snebold NG, Brown AM. Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1976; 37:1034.
8. Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252:704.
9. Curran ME, Splanwski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80:795.
10. Wang Q, Shen J, Splanwski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80:805.
11. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long QT syndrome. *Am Heart J* 1975; 89:378.
12. Moss AJ, Schwartz PJ. Sudden death and the idiopathic long QT syndrome. *Am J Med* 1979; 66:6.
13. Schwartz PJ, Locati E, Priori SG. The long QT syndrome. En Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside*. Philadelphia, WB Saunders, 1995, p. 788.
14. Towbin JA, Li H, Taggart RT, Lehmann MH, Schwartz PJ, Satler CA, Ayyagari R, Robinson JL, Moss A, Fielding Hejtmanic J. Evidence of genetic heterogeneity in Romano-Ward long QT syndrome: Analysis of 23 families. *Circulation* 1994; 90:2635.
15. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantú F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen L-SK, Colatsky TJ. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate: Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92:3381.

# ¿Bloqueo A-V o pseudobloqueo 2:1 durante tratamiento con amiodarona?

América Pérez<sup>1,2</sup>, Eda L. Abad Monetti<sup>2</sup> y Jorge González Zuelgaray<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Cardiológicas “Prof. Dr. Alberto C. Taquini” (ININCA UBA – CONICET);

<sup>2</sup> Sanatorio “Dr. Julio Méndez”, Buenos Aires.

## Caso Clínico

Una mujer de 73 años normolínea de raza blanca fue internada por síncope sin traumatismo. Seis semanas atrás había comenzado con astenia y mareos e iniciado un tratamiento con 350 mg/día de carisoprodol (relajante muscular) por contracturas musculares cervicales, medicamento que había suspendido 48 horas antes del síncope por agravamiento de los mareos.

La paciente recibía 200 mg/día de amiodarona desde hacía 3 años debido a la presencia de extrasístoles auriculares y ventriculares bigeminadas sintomáticas por palpitaciones. Entonces presentaba ritmo sinusal y bloqueo de rama derecha en el ECG. En forma esporádica ingería dosis terapéuticas de benzodiacepinas y no refería adicciones. No presentaba antecedentes familiares de cardiopatía.

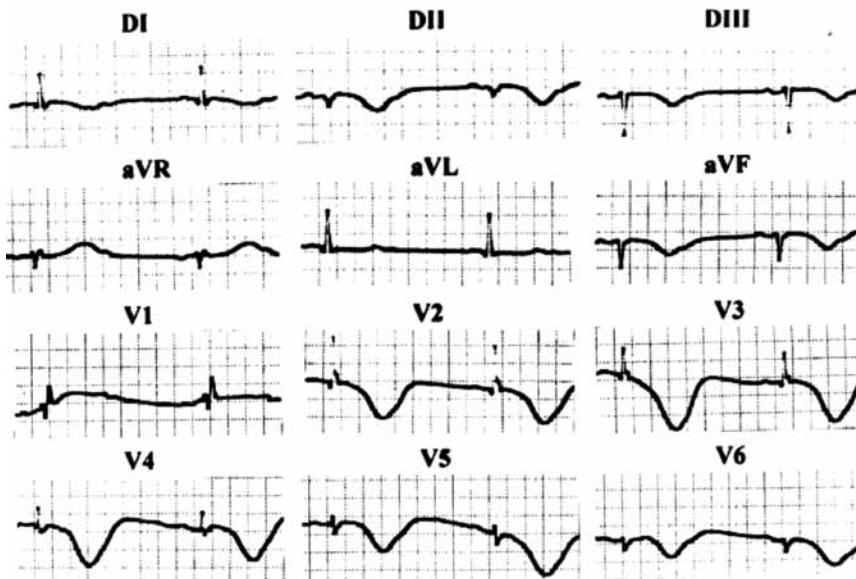
La paciente ingresó lúcida a la Unidad Coronaria, aunque bradipsíquica, presentando los siguientes parámetros vitales: frecuencia cardíaca de 30 latidos/min, frecuencia respi-

ratoria de 18 ciclos/min, temperatura axilar de 36,7° C, presión arterial de 110/75 mmHg, saturación de oxígeno 96% (con aire atmosférico), sin otros hallazgos en el examen físico.

En el ECG de 12 derivaciones (Figuras 1 y 2A) se observó ritmo sinusal a 65 latidos/min y frecuencia ventricular de 33 latidos/min (por conducción A-V 2:1), con intervalo PR (en los latidos conducidos) de 0,24 seg, eje del QRS en -45° con una duración de 0,12 seg, imagen de bloqueo de rama derecha y hemibloqueo anterior, intervalos QT y QTc de 0,92 y 0,68 seg respectivamente y onda T negativa gigante en las derivaciones V<sub>2</sub> a V<sub>6</sub>.

Los análisis de laboratorio de rutina, el dosaje de hormonas tiroideas y la serología para enfermedad de Chagas fueron normales.

Durante la infusión intravenosa de isoproterenol (3 µg/ml) la frecuencia sinusal se elevó a 100-110 lat/min, con un intervalo QTc de 0,64 seg y persistencia de la conducción A-V 2:1 (Figuras 2B y 2C).



**Figura 1:** ECG registrado al ingreso. El intervalo QT es similar al ciclo sinusal (en la derivación DII ambos miden 920 mseg). La segunda deflexión sinusal se inscribe sobre el final de la onda T y no es seguida por un complejo ventricular. El intervalo PR de los latidos conducidos mide 240 mseg.

Se colocó un marcapasos transitorio (frecuencia de estimulación 90 lat/min) observándose remisión progresiva de la astenia y la bradipsiquia. No se observaron cambios en el ECG durante la reducción gradual de la frecuencia de estimulación hasta 40 lat/min luego de 48 horas de marcapaseo.

El ecocardiograma bidimensional mostró dimensiones ventriculares normales, fracción de acortamiento de 42% e hipertrofia septal leve (12,3 mm) sin alteraciones segmentarias de la motilidad parietal, con función sistólica conservada y dilatación auricular izquierda también leve (42,5 mm). No se observaron anomalías en el estudio de perfusión miocárdica en reposo o luego de la administración de dipiridamol.

A los 7 días de la internación y ante la persistencia de los trastornos electrocardiográficos, se implantó un marcapasos definitivo. Dos meses más tarde, luego de la inhibición del marcapaseo permanente, se constató normalización del intervalo QT y conducción A-V 1:1 (Figura 3).

## Discusión

El ECG de ingreso muestra un intervalo QT (medido y corregido) exce-

sivamente prolongado que no se normalizó con la administración de isoproterenol. En la Figura 2 se observa que el ciclo sinusal (de 920 mseg) se redujo a 600 mseg por el efecto  $\beta$ -agonista, aunque la conducción A-V se mantuvo sólo en uno cada dos latidos. Así, puede apreciarse que a las deflexiones auriculares  $P_1$  y  $P_3$  les suceden complejos ventriculares, en tanto no ocurre lo mismo con  $P_2$  inscripta sobre el final, el vértice o antes del vértice de la onda T según la longitud del ciclo auricular ( $P_1P_2$ ) durante el incremento de la dosis de isoproterenol (Figuras 2B y 2C). La ubicación de la deflexión auricular no conducida ( $P_2$ ) tanto antes como después del vértice de T excluye que pudiera tratarse de una onda U.

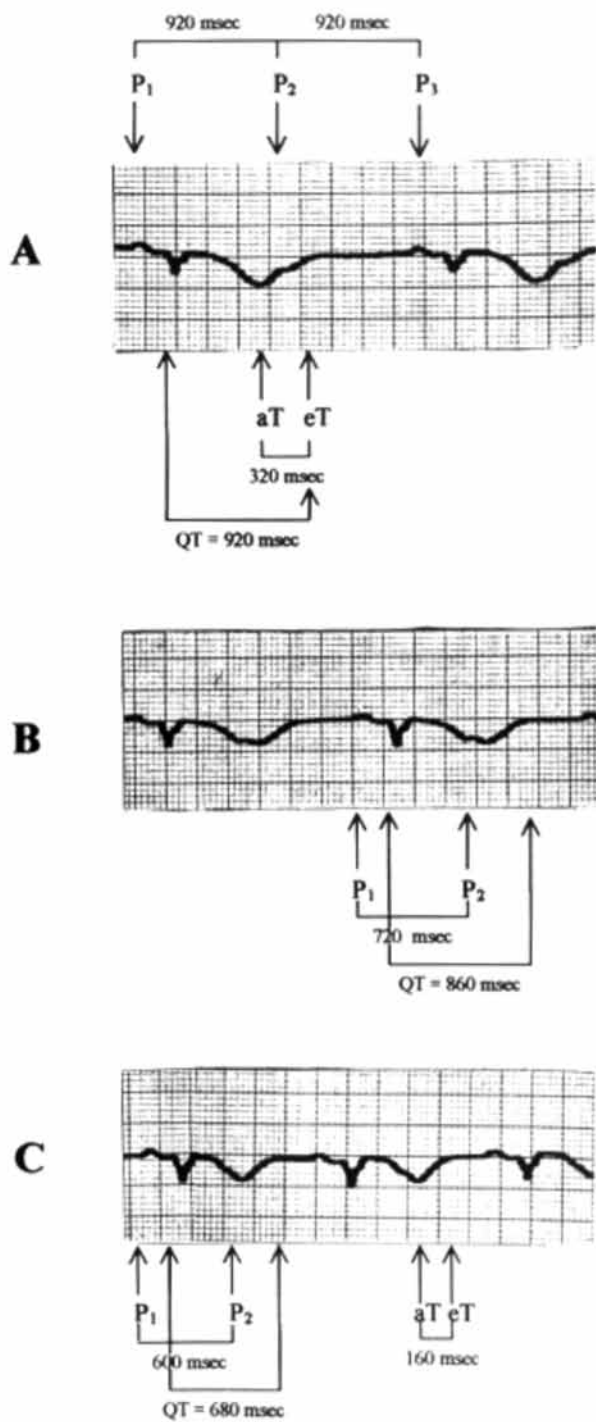
La prolongación del intervalo QT se debe a un aumento en la duración del potencial de acción con enlentecimiento del proceso de repolarización ventricular<sup>1</sup>. Si bien el isoproterenol produjo en este caso una discreta reducción en el QT, la duración de este intervalo siempre superó a la del ciclo  $P_1P_2$ . Ésto permite sospechar que no existía un verdadero trastorno de la conducción A-V con bloqueo de  $P_2$  sino que el retardo extremo de la repolarización impedía la despolarización ventricular luego del arribo del impulso procedente de  $P_2$ .

La reducción, aunque mínima, del intervalo PR (de 240 a 200 mseg) es un indicio de conducción A-V preservada.

El pseudobloqueo A-V ha sido descrito en pacientes con síndrome de QT largo congénito<sup>2</sup>. En estos casos, la duración del intervalo QT siempre supera a la del ciclo auricular PP y se produce como consecuencia de una prolongación de la refractariedad ventricular superior a la refractariedad del sistema de conducción A-V.

El intervalo QT era normal antes de iniciar el tratamiento con amiodarona, sugiriendo que se trata de un caso de QT largo adquirido y la amiodarona surge como su causa más probable.

En los pacientes con intervalo QT largo congénito es habitual la prolongación del intervalo QT durante la infusión de isoproterenol o el ejercicio físico, lo que se vincula con el incremento del tono adrenérgico<sup>3</sup>. En este caso la respuesta fue inversa y típica de la prolongación adquirida del intervalo QT<sup>4</sup> (Figura 2, A y B). Un análisis detallado de las modificaciones del QT bajo isoproterenol permite el reconocimiento de 2 zonas de diferente comportamiento delimitadas por el vértice de la onda T (aT) que determina una porción



**Figura 3:** ECG registrado luego de 2 meses. Después de inhibir el marcapasos permanente se observa conducción A-V 1:1 y acortamiento del intervalo QT (QTc: 0,46 seg).

**Figura 2:** Respuesta a isoproterenol. En la derivación DII se observa un incremento en la frecuencia sinusal, leve mejora en la conducción A-V y reducción del intervalo QT (sin normalizarse), con persistencia de la conducción 2:1. A) QT basal 920 mseg (Q-aT=600 mseg; aT-eT=320 mseg). B) Isoproterenol (1,5 µg/ml). QT 860 mseg (Q-aT=600 mseg; aT-eT=260 mseg). C) Isoproterenol (3 µg/ml). QT 680 mseg (Q-aT=520 mseg; aT-eT=160 mseg).

Abreviaturas: **aT**, vértice de la onda T; **eT**, final de la onda T.

inicial (Q-aT) y otra final (aT-eT). En condiciones normales, la zona Q-aT ocupa 68-84% del intervalo QT y es sensible a las variaciones de la frecuencia cardíaca producidas por isoproterenol. Las modificaciones en la duración del QT se producen a expensas del Q-aT, en tanto la porción final aT-eT permanece prácticamente invariable<sup>5,6</sup>. En nuestro caso, la zona Q-aT se aproxima a lo esperado (basal 65,2%; con dosis crecientes de isoproterenol 69,8 y 76,5%), pero su participación en el acortamiento del intervalo QT se aparta de lo descrito en situaciones normales, ya que el 67% (160 mseg de los 240 mseg) de la reducción del QT por isoproterenol, ocurrió a expensas de una reducción del aT-eT. Ésto indicaría que la porción final del potencial de acción que

representa la repolarización lenta, se encuentra prolongada, aunque de manera reversible, por la acción  $\beta$ -agonista. En cambio, la porción inicial presentó una respuesta escasa o nula, tal vez por la presencia del bloqueo de la rama derecha.

La ausencia de alteraciones estructurales en el ecocardiograma orienta hacia la sospecha de una acción exagerada de la amiodarona sobre la refractariedad ventricular, aunque se puede postular un efecto asociado del carisoprodol que la paciente recibió durante 6 semanas hasta las 48 horas previas a la internación. El carisoprodol es un relajante muscular por depresión de los reflejos polisinápticos debido al bloqueo de la actividad interneuronal en la formación reticular descendente y en

la médula espinal. Sin embargo, la vida media del carisoprodol (8 horas) fue superada ampliamente por las 48 horas de suspensión previas a la internación y los 7 días subsiguientes en una paciente con función renal normal (la droga utiliza esta vía de eliminación). Dado que el cuadro de astenia y mareos había comenzado antes de la asociación de carisoprodol y por falta de un ECG registrado en ese momento, es válido suponer que el trastorno de conducción ya estaba presente.

La normalización tardía del intervalo QTc en el ECG es coincidente con una desimpregnación lenta de la amiodarona. Ante la persistencia y la repercusión clínica del trastorno, el implante de un marcapasos definitivo constituye la terapéutica más adecuada.

---

## Referencias

1. Moore EN. Mechanisms and models to predict a QTc effect. *Am J Cardiol* 1993; 72:4 B-9B.
2. Weintraub RG, Gow RM, Wilkinson JL. The congenital long QT syndromes in childhood. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 674-680.
3. Shimizu W, Ohe T, Kurita T, Shimomura K. Differential response of QTU interval to exercise, isoproterenol, and atrial pacing in patients with congenital long QT syndrome. *PACE* 1991; 14: 1966-1970.
4. Blanck Z, González Zuelgaray J, Akhtar M. Taquicardia ventricular. En: González Zuelgaray J (ed), *Arritmias Cardíacas*. Buenos Aires, Intermédica, 2006, pp. 193-222.
5. Kuo CS, Butler DF, Chen CM, Surawicz B. Pathogenesis of post-ischemic T-wave abnormalities. *Am J Cardiol* 1974; 33: 149.
6. Daoud FS, Surawicz B, Gettes LS. Effect of isoproterenol on the abnormal T wave. *Am J Cardiol* 1972; 30: 810-819.

# Efecto arritmogénico del cisplatino

América Pérez<sup>1</sup>, Norberto Peñaloza<sup>2</sup>, Jorge González Zuelgaray<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Cardiológicas “Prof. Dr. Alberto C. Taquini” (ININCA-UBA-CONICET);

<sup>2</sup> Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires.

## Introducción

Los efectos tóxicos de los anti-neoplásicos dependen de varios factores: sitio de acción, vía de ingreso, dosis administrada, dosis acumulada, combinación con otras drogas, presencia de daño tisular previo, etc. La toxicidad puede ser inmediata o diferida hasta varios años después de finalizado el tratamiento<sup>1</sup>. Así, se ha informado el desarrollo tardío de ciertos efectos cardiotóxicos (isquemia miocárdica, infarto agudo de miocardio, hipertensión) en pacientes tratados con cisplatino. Hasta 10 y 20 años después de la remisión de las lesiones metastásicas por cáncer testicular, se han detectado hipertensión, hipertrofia ventricular e incluso isquemia miocárdica<sup>2</sup>.

La cardiotoxicidad, en particular, puede ser demostrada por estudios preclínicos (biopsia endomiocárdica o dosaje de troponina T) y por eventos clínicos informados individualmente. En general, esta última modalidad es la habitual para aquellos efectos muy infrecuentes o desconocidos.

Describimos un caso de bradicardia sinusal extrema con prolongación del intervalo QT en el ECG y episodios de taquicardia ventricular (TV) polimorfa, trastornos que revirtieron una vez finalizada la administración de la droga, en una paciente tratada con cisplatino.

## Caso clínico

Mujer de 43 años sin antecedentes cardiovasculares, en tratamiento por cáncer de útero en estadio

IIb. Había recibido radioterapia y completado recientemente quimioterapia con cisplatino (Neoplatin 70 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 3 semanas por 2 ciclos).

Fue internada por un cuadro febril agudo, con hemocultivo positivo por desarrollo de un estafilococo meticilino-sensible (++) y ecocardiograma transesofágico normal. Luego del retiro del “portacath” y la administración de cefazolina no se volvió a registrar fiebre.

Evolucionó con bradicardia sinusal de 35 latidos/min, persistente y sintomática, con mareos asociados a hipotensión arterial.

En el ECG se detectó prolongación del intervalo QT que alcanzó los 640 mseg (QTc: 607 mseg) (Figura 1). Asimismo, se registraron episodios autolimitados de TV polimorfa (Figura 2).

Todos los trastornos del ritmo cardíaco ocurrieron tanto en hipokalemia (2,8 mEq/L) como luego de su normalización. Los demás electrolitos plasmáticos dosados rutinariamente (sodio, magnesio y cloro) se mantuvieron siempre en valores normales así como la uremia y creatininemia.

Debido al cuadro infeccioso no se implantó el catéter para marcapasos transitorio y se inició infusión de dopamina (5-10 µg) que no tuvo efecto.

Con isoproterenol se normalizó la frecuencia cardíaca que se mantuvo estable a partir de los 18 días de la última dosis de cisplatino (Figura 3).

## Discusión

La cardiotoxicidad durante el tratamiento con cisplatino no es frecuente. Los eventos más comúnmente informados son hipertensión, palpitations y dolor precordial (en este caso, con elevación de las enzimas cardíacas en ocasiones, configurando cuadros de tipo isquémico y hasta infarto de miocardio)<sup>3</sup>.

Administrado en asociación con ciclofosfamida, se han descrito cuadros de insuficiencia cardíaca, más frecuentes en pacientes de edad avanzada o que han recibido radioterapia a nivel mediastinal<sup>4</sup>.

La nefrotoxicidad por cisplatino alcanza al 35% de los pacientes tratados. Cabe mencionar que las alteraciones hidroelectrolíticas secundarias (hipokalemia e hipomagnesemia) pueden provocar arritmias cardíacas. Sin embargo, en el caso que nos ocupa, las cifras anormales del ionograma sérico fueron transitorias y los trastornos del ECG y del ritmo persistieron luego de su normalización. En cuanto a la función renal, siempre fue normal.

Dado que la paciente nunca relató angina de pecho, y tampoco hubo cambios del segmento ST que hicieran sospechar isquemia miocárdica, trastornos en la motilidad ventricular en el ecocardiograma o elevación de las enzimas cardíacas, es muy poco probable que se pudiera atribuir a la isquemia miocárdica el trastorno del ritmo cardíaco ni la aparición de la arritmia ventricular.

La TV bien puede interpretarse como una “torsade des pointes” secundaria a posdespolarizaciones tempranas.



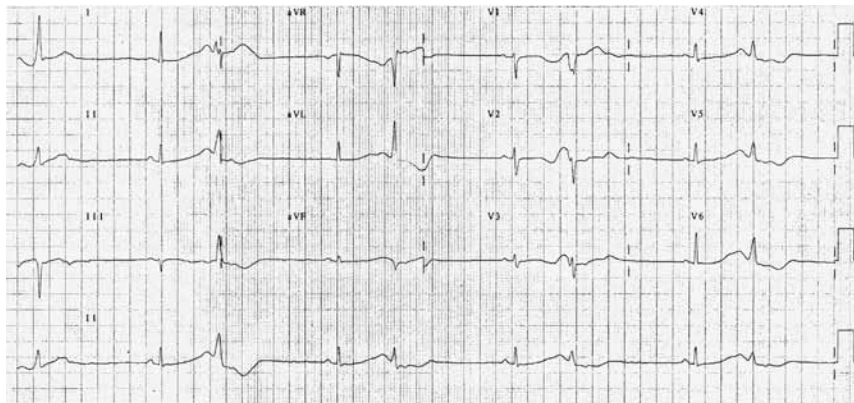
nas en presencia de un tiempo de recuperación exageradamente prolongado como consecuencia de la bradicardia<sup>5</sup>.

A su vez, la falta de respuesta de la frecuencia cardíaca a la infusión de dopamina y la respuesta al isoproterenol, sugieren un efecto vagotónico como causa más probable de la extrema bradicardia. La respuesta cronotrópica positiva al isoproterenol y no a la dopa-

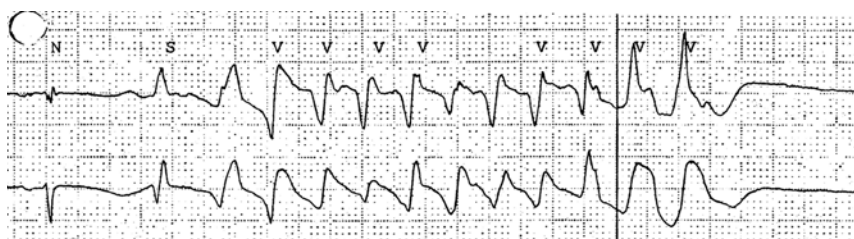
mina puede explicarse por la mayor potencia beta-1 del isoproterenol.

Hemos encontrado una sola comunicación acerca de bradicardia sinusal concomitante a la administración de cisplatino<sup>6</sup> aunque ni la persistencia tardía del trastorno ni los efectos sobre la repolarización con la ocurrencia de TV del tipo “torsade des pointes” han sido asociados al tratamiento con cisplatino.

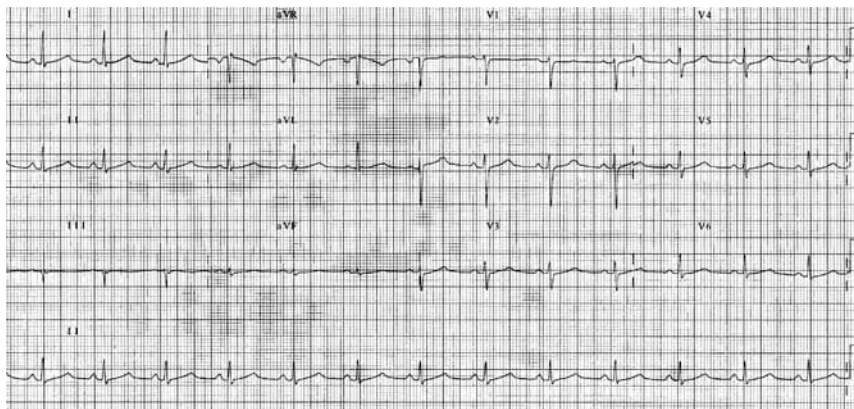
La gravedad de la arritmia ventricular vinculada a la bradicardia (por el riesgo de fibrilación ventricular) lleva a considerar que este evento debe ser tenido en consideración frente a la eventual utilización de este fármaco, y muestra la necesidad de aguardar un lapso prudencial antes de indicar un marcapasos definitivo.



**Figura 1:** ECG de 12 derivaciones en el que se muestra la prolongación del intervalo QT.



**Figura 2:** Registros del ritmo cardíaco obtenidos durante el monitoreo en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se observa el inicio de una taquicardia con QRS ancho, polimorfa y autolimitada, sobre el primer latido que presenta un intervalo QT exageradamente prolongado ( $> 600$  mseg).



**Figura 3:** ECG de 12 derivaciones registrado a los 21 días de la última dosis de cisplatino en ausencia de fármacos.

## Referencias

1. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, Durand JB, Gibbs H, Zafarmand AA, Ewer MS. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Circulation* 2004; 109: 3122-3131
2. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 1725-1732.
3. Berliner S, Rahima M, Sidi Y, et al. Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Invest*. 1990; 8: 583-586.
4. Nieto Y, Cagnoni P, Bearman SI, et al. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000; 6: 198-203.
5. Blanck Z, González-Zuelgaray J, Akhtar M. Taquicardia ventricular. En: González-Zuelgaray J (ed.). *Arritmias Cardíacas 2<sup>da</sup> edición*. Buenos Aires, Intermédica, 2006, pp. 193-222.
6. Altundag O, Celik I, Kars A. Recurrent asymptomatic bradycardia episodes after cisplatin infusion. *Ann Pharmacotherapy* 2001; 35: 641-642.