

# Proarritmia inducida por amiodarona. Reporte de un caso

DRES. GUSTAVO TORTAJADA, GONZALO VARELA, WALTER REYES CAORSI

## INTRODUCCIÓN

La amiodarona es un antiarrítmico ampliamente utilizado en nuestro medio. Se le cataloga como clase III de la clasificación de Vaughan-Williams, aunque se le reconocen efectos clase I, II y IV, y posee una farmacocinética y farmacodinamia características. Se han demostrado múltiples efectos adversos vinculados a su uso, a corto, mediano y largo plazo; sin embargo, la incidencia de efectos proarrítmicos reportada es menor que la de otros antiarrítmicos. La amiodarona prolonga el QT y puede favorecer la aparición de taquicardia ventricular polimorfa tipo “torsades de pointes” (TdP) en alrededor de 1% de los pacientes que la reciben <sup>(1-3)</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

**Antecedentes:** mujer de 85 años, hipertensa en tratamiento con enalapril, diabetes mellitus tipo 2. Sin historia cardiovascular previa.

**Enfermedad actual:** consulta en emergencia prehospitalaria por disnea rápidamente progresiva. Comprueban deterioro de conciencia, cianosis central, hipoperfusión periférica, PA 85/50 mmHg; ritmo cardíaco irregular, con frecuencia ventricular de 180 cpm; ruidos hipofonéticos, edema pulmonar con estertores hasta 1/3 medio de ambos campos pulmonares.

ECG: fibrilación auricular con frecuencia ventricular promedio de 180 cpm, BCRI (presente en ECG previos), eje normal, trastornos inespecíficos de la repolarización, QT normal.

Se administran 150 mg de amiodarona por vía intravenosa y se traslada a emergencia mutual. Allí se reitera la dosis, con lo que se controla la frecuencia ventricular y la situación hemodinámica mejora; a las 12 horas revierte a ritmo sinusal.

Ingresa a sala. Se trata con amiodarona

200 mg cada 12 horas, enalapril 10 mg/día y diltiazem 60 mg cada ocho horas. En las primeras 24 horas de internación varios episodios fugaces de pérdida de conocimiento en la cama, sin pérdida del tono postural y con recuperación espontánea inmediata.

ECG (figura 1): ritmo sinusal de 70 cpm. P y PR normales, eje eléctrico medio de QRS normoposicionado, bloqueo incompleto de rama izquierda, intervalo QTc 520 ms.

Holter (figura 2): ritmo sinusal, BCRI permanente. Durante el registro presenta síncope más prolongado con apnea y cianosis; en ese momento se aprecia TdP con frecuencia mayor de 200 cpm.

Ecocardiograma: dilatación biauricular, disquinesia septal, FEVI 48%.

Na: 140 meq/L, Mg: normal, K: 4,4 meq/L; azoemia 0,39 g/L, creatinina 0,89 mg/dL. Biomarcadores cardíacos negativos.

Se suspendió amiodarona, se administró sulfato de magnesio vía intravenosa. Mejoría clínica, no reitera síncope. Normalización progresiva del QT. Holter posterior sin arritmias.

## DISCUSIÓN

El síndrome de QT largo (SQTL) es una canalopatía que afecta fundamentalmente los canales de Na y K y que se manifiesta clínicamente por síncope y muerte súbita vinculados a TdP. Puede ser congénito o adquirido, y estar asociado a una o varias alteraciones genéticas con penetrancia variable que determinan una prolongación de la repolarización. Cuando se expresa en el fenotipo el diagnóstico es relativamente sencillo y depende de una correcta medida del intervalo QT <sup>(1,4,5-7)</sup>.

Cuando se detecta prolongación del QT se deben buscar causas adquiridas; la más frecuente es el uso de fármacos que lo alargan, pero también existen otras causas: isquemia, miocarditis, diselectrolitemias (hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia), hipot-

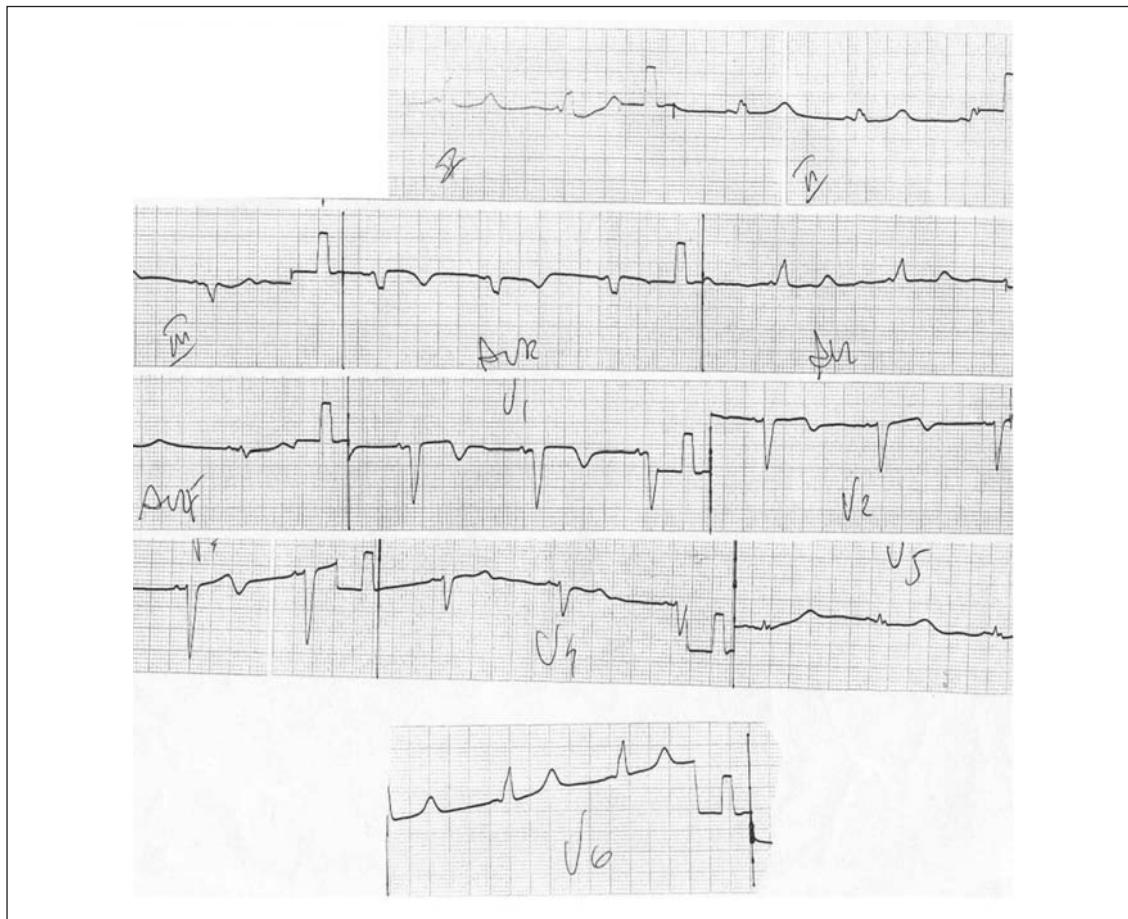


Figura 1. ECG basal. RS 70 cpm P, PR normales eje normoposicionado, BIRI, intervalo QTc 520 ms, QT prolongado.

mia, alteraciones neurológicas (accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, encefalitis, neuropatías autónomas), intoxicaciones (arsénico, cocaína, órganos-fosforados), endocrinopatías (hipotiroidismo, feocromocitoma, hiperparatiroidismo), infecciones (virus de inmunodeficiencia humana).

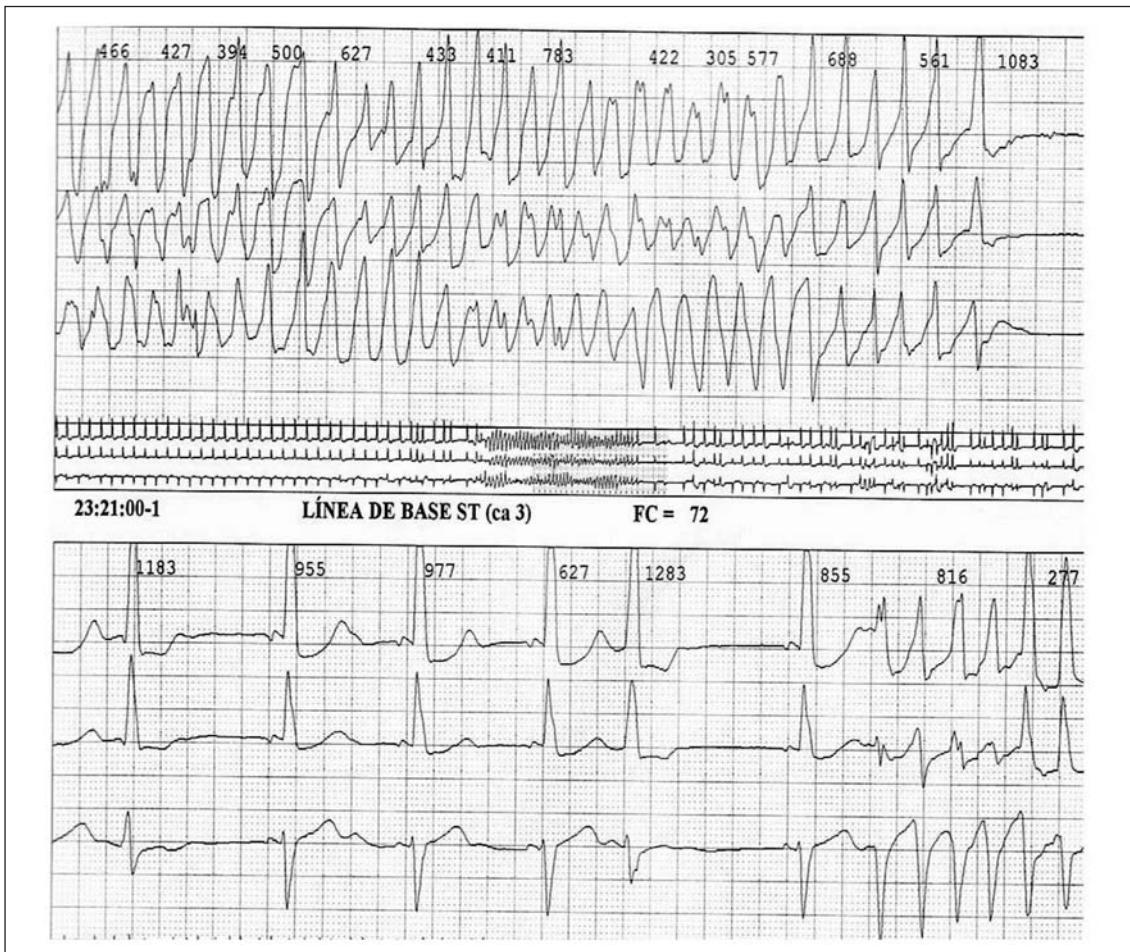
Se acepta que el SQTL adquirido asienta sobre una base de predisposición genética, con mutaciones a nivel de los canales iónicos con baja penetrancia (no expresadas en el fenotipo); esta situación hace a estos pacientes susceptibles a presentar alargamiento significativo del QT con el uso de fármacos que “desenmascaran” la mutación, haciéndola evidente en el ECG y generando eventualmente la aparición de taquicardia ventricular polimorfa, TdP<sup>(5,8)</sup>. Sin embargo, en 25% de los pacientes no se ha determinado ninguna mutación<sup>(2)</sup>.

El Arizona CERT, organización que se dedica a mejorar los resultados terapéuticos y

reducir los eventos adversos vinculados a interacciones medicamentosas, divide los fármacos en cuatro grupos de acuerdo al riesgo de alargar el intervalo QT y producir TdP:

- Grupo 1: fármacos que pueden causar TdP en el uso clínico normal de acuerdo a la evidencia existente.
- Grupo 2: fármacos que tienen riesgo condicional de TdP, es decir que pueden causar TdP si se administran en dosis excesivas o en pacientes con factores de riesgo adicionales tales como QT largo congénito, bradicardia extrema o hipopotasemia.
- Grupo 3: fármacos que se sabe que prolongan el QT pero carecen de evidencia suficiente para concluir que puede causar TdP.
- Grupo 4: drogas que deben evitarse en paciente con SQTL<sup>(9)</sup>.

La amiodarona es un fármaco clasificado en el grupo 1.



**Figura 2.** Holter: registra episodio de TdP. En el registro se observan pausas postextrasistólicas desencadenando secuencias de RR corto-largo-corto seguida de TdP.

¿Quién es más susceptible de presentar una TdP vinculada a prolongación adquirida del intervalo QT? Son factores predisponentes: sexo femenino, edad avanzada, uso de drogas que prolongan el QT o comparten vía metabólica (citocromo P450) o interactúan con la glucoproteína P, bradiarritmias, fibrilación auricular, trastornos hidroelectrolíticos.

En el caso de nuestra paciente (con varios factores de riesgo) la prolongación del QT se presentó al administrar amiodarona en una fibrilación auricular de reciente instalación.

La amiodarona es un agente antiarrítmico de clase III (prolonga la repolarización actuando básicamente sobre los canales de K) según la clasificación de Vaughan-Williams, con propiedades electrofisiológicas únicas, efectos electrofarmacológicos muy complejos y una amplia gama de efectos colaterales y tó-

xicos (10-13). Posee además efectos de clase I (afecta fundamentalmente la conducción del estímulo en los tejidos cardíacos a través del bloqueo de los canales de sodio), clase II (antiadrenérgico) y clase IV (bloquea canales de calcio). En el ECG prolonga el intervalo QT, modifica la morfología de la onda T y genera una onda U especialmente con su uso prolongado. Aunque prolonga el QT, no aumenta su dispersión, incluso puede disminuirla; este hecho podría explicar la menor incidencia reportada de TdP vinculadas a QT largo.

Su absorción es lenta y variable con incompleta biodisponibilidad (35%-65%). Posee un metabolito funcional, la desetilamiodarona. Es altamente lipofílica con amplio volumen de distribución, 60 L/kg, y una vida media de 53 días. Por vía endovenosa su acción comienza a la hora y por vía oral demora entre dos y tres días. El equilibrio dinámico,

cuando no se utiliza dosis carga, demora aproximadamente 250 días. No existe una pauta posológica establecida para todos los pacientes utilizándose diversos esquemas de acuerdo a las características de la arritmia a tratar, del paciente y a la experiencia y opinión del médico tratante<sup>(3,4)</sup>.

Sus efectos adversos son múltiples y frecuentes; aparecen en 75% de los pacientes tratados con amiodarona por cinco años y obliga a suspender el tratamiento en 18% de los pacientes. A nivel cardiovascular los efectos incluyen bradicardia, alteraciones de la conducción aurículo-ventricular e intraventricular y prolongación del QT (figura 1) (no presente en todos los pacientes); como ya se mencionó, a pesar de la prolongación del QT, la incidencia de TdP es menor a 1%, pudiendo aparecer inclusivo luego de la primera dosis<sup>(3,5,6)</sup>.

Las TdP es un tipo de taquicardia ventricular polimorfa rápida, que se caracteriza por la variación de la polaridad y amplitud del QRS, determinando un aspecto helicoidal (figura 2). Esta arritmia aparece en el contexto del QT largo con desencadenantes apropiados (ritmos lentos, extrasístoles ventriculares, descarga adrenérgica), y presenta una evolución característica pudiendo ser recurrente. Habitualmente revierte en forma espontánea, pero puede degenerar en fibrilación ventricular<sup>(2,5)</sup>.

Nuestra paciente presentó síntope de reposo, coincidiendo en el Holter con episodio de TdP. En el registro se observan pausas post-extrasistólicas desencadenando secuencias de RR corto-largo-corto que generan mayor dispersión de la repolarización y la producción de TdP<sup>(13,14)</sup>. Hecho el diagnóstico, deben suspenderse todos los fármacos que prolongan el QT, corregirse los trastornos hidroelectrolíticos si estuvieran presentes y prevenir el mecanismo electrofisiológico desencadenante, en este caso las pausas, mediante la estimulación ventricular transitoria<sup>(6)</sup>. La paciente ingresó a cuidados intermedios, donde se monitorizó, se suspendió la amiodarona (no recibía otra medicación que prolongara el QT), y se administró sulfato de magnesio.

No repitió episodios de TdP luego de 24 horas, no requiriendo marcapasos transitorio; el QTc se normalizó progresivamente; al décimo día se realizó un nuevo Holter que no mostró

episodios arrítmicos. Se otorgó el alta en ritmo sinusal con QT de 460 ms, controlándola en policlínica, con evolución favorable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Goldenberg I, Moss A.** Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2292-300.
2. **Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ.** Low penetrance in the long-QT syndrome: Clinical impact. *Circulation* 1999; 529-33.
3. **Smith T, Cain M.** Antiarrítmicos de Clase III. *Arritmias Electrofisiología Cardíaca Zipes-Jalife*. Marban. 2006; 932-41.
4. **Josephson M, Zimetbaum, P, McLaughlin M.** Sudden death syndrome. En: Zimetbaum P, Josephson M. *Practical clinical Electrophysiology*. Philadelphia:Lippincott, Williams-Wilkins, 2009: 193-218.
5. **Schwartz P, Moss A, Vincent M, Crampton RS.** Diagnostic criteria for the long QT syndrome, An update. *Circulation* 1993; 88: 782-96.
6. **Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al.** ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death-Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1064-108.
7. **Viskin S.** Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 354: 1625-33.
8. **Zareba W.** Drug induced QT prolongation. *Cardiology Journal* 2007;14: 523-533.
9. Arizona CERT. [sitio en Internet]. QT drugs lists by risk groups. Obtenido de: <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm> (Accedido en 01/12/10).
10. **Zimetbaum P.** Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356: 935-41.
11. **Olgín JE, Zipes DP.** Arritmias específicas: diagnóstico y tratamiento. En: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. *Eugene Braunwald, dir. Braunwald E. Tratado de Cardiología*, 8th. ed. Barcelona: Elsevier, 2009: 863-931.
12. **Goldschlager N, Eptein A.** Amiodarone Guide for Clinicians. *Heart Rhythm* 2007;4: 1250-9.
13. **Roden DM.** Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: predicting torsades de pointes. *Pacing Clinic Electrophysiol* 1998; 21: 1029-34.
14. **Vincent M.** The long QT Syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2002; 2: 127-47.