

Síndrome de QT largo y torsades de pointes tras la administración de levofloxacin

Long QT syndrome and torsades de pointes after levofloxacin administration.

Dr. Ignacio Gonzalez-Almarcegui¹, Dra. Leticia Fernandez-Salvatierra¹, Dra. Carolina Inés Fuertes-Schott¹,
Dra. Sheila Sanz-de-Galdeano-Delgado¹, Dra. Estela Val-Jordan¹, Dra. Patricia Mora-Rangil¹

¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

RESUMEN

Aunque hay fármacos que producen una mínima prolongación del intervalo QT, éstos pueden inducir arritmias en combinación con otros que también prolonguen el intervalo QT o interfieran en su degradación. Presentamos un caso de síndrome de QT largo adquirido y torsades de pointes tras la administración intravenosa de levofloxacin. La discusión incluye fisiopatología, factores de riesgo y tratamiento agudo. El bloqueo del llamado componente rápido (I_{Kr}) de la corriente rectificadora tardía de potasio parece ser un mecanismo común en el origen del síndrome de QT largo secundario a fármacos. Se muestran los efectos de iniciar tratamiento con un fármaco aparentemente inocuo en un paciente con ciertos factores de riesgo, resaltando la importancia de considerar el diagnóstico de torsade de pointes, que a menudo no se reconoce como una respuesta proarrítmica, sino como falta de control de una arritmia intrínseca, lo que puede conducir a un tratamiento inadecuado.

Palabras claves: levofloxacin; torsade de pointes; síndrome de QT largo; fisiopatología; factores de riesgo; tratamiento.

ABSTRACT

Even there are drugs that cause a minimal QT prolongation, they can induce arrhythmias when combined with other drugs that prolong the QT interval or interfere in their degradation. We report a case of acquired long QT syndrome and torsades de pointes following intravenous administration of levofloxacin. The discussion includes physiopathology, risk factors and acute management. Blockade of the rapid acting portion (I_{Kr}) of the delayed rectifier potassium current seems to be a common mechanism in the origin of drug-induced long QT syndrome. This case illustrates the effects of initiating an apparently harmless drug in a patient with certain risk factors and highlights the importance of considering the diagnosis of torsade de pointes, which is not often recognized as a proarrhythmic response but as a lack of an intrinsic arrhythmia control, which may lead to improper treatment.

Keywords: levofloxacin; torsade de pointes; long QT syndrome; physiopathology; risk factors; case management.

Correspondencia: Dr. Ignacio Gonzalez-Almarcegui. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo de Isabel La Católica, 1-3. 50009 Zaragoza, España. Fax: +34 976 76 95 93 Teléfono: +34 976 76 55 89. Email: igonzalezal@salud.aragon.es

INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT largo (SQTL) favorece la aparición de torsade de pointes (TdP), una forma de taquicardia ventricular (TV) polimorfa con frecuentes variaciones de eje y/o morfología, con un característico aspecto sinusoidal (figura 1). Estos episodios de TdP suelen ser de corta duración y finalizar de forma espontánea, aunque es frecuente que se repitan, pudiendo degenerar en fibrilación ventricular.¹⁻³

La capacidad de prolongar el intervalo QT e inducir TdP es variable entre las fluoroquinolonas y el levofloxacino es probablemente la menos potente para alargar el potencial de acción. Se han descrito casos esporádicos de TdP con casi todas las fluoroquinolonas, aunque las que se encuentran actualmente en el mercado pueden considerarse seguras, con una frecuencia de TdP de una por millón de prescripciones.^{2,4}

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 41 años que acudió a Urgencias por insuficiencia respiratoria aguda. Tomaba medicación psiquiátrica (tiaprida, mirtazapina, escitalopram, alprazolam y clorazepato dipotásico) por trastorno de ansiedad grave. Se inició tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y levofloxacino por la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax. A las seis horas del ingreso el paciente comenzó con episodios de TV, por lo que se inició tratamiento con amiodarona. Los episodios persistieron a pesar de todo, y en el electrocardiograma (ECG) se observó un bloqueo aurículoventricular completo con escape nodal y un intervalo QT alargado (figura 2). El ECG del ingreso presentaba un intervalo QT normal. Las concentraciones en sangre de potasio eran normales. Se suspendió la perfusión intravenosa de amiodarona y, tras la administración de una sola dosis de 1,5 g de sulfato magnésico, los episodios de TV cedieron. Se inició isoproterenol en perfusión continua para aumentar la frecuencia cardíaca y se cambió el tratamiento antibiótico. Desde entonces, no volvió a presentar episodios de TV y el bloqueo desapareció en las 24 horas siguientes, recuperando el ritmo sinusal normal. La duración del intervalo QT se normalizó cinco días después.

COMENTARIOS

Este caso muestra como la administración de levofloxacino es capaz de prolongar el intervalo QT y desencadenar TdP, al menos cuando se asocian otros factores favorecedores. En su forma adquirida, el SQTL suele deberse a fármacos o a alteraciones electrolíticas como hipopotasemia o hipomagnesemia, se ve favorecido por la bradicardia y probablemente exista cierta predisposición genética.^{1,5} La administración de amiodarona no sólo no mejoró la situación clínica, sino que pudo empeorarla aún más, ya que se sabe que además de prolongar el intervalo QT, la amiodarona también produce bradicardia y trastornos de la conducción cardíaca.

Se piensa que uno de los mecanismos principales por el que los fármacos pueden prolongar el potencial de acción, y a su vez el intervalo QT, es el bloqueo del llamado componente rápido (I_{Kr}) de la corriente rectificadora tardía de potasio, que forma parte del canal de potasio y es codificado por el gen "ether-a-go-go-related" (HERG). Aunque muchos fármacos que no parecen producir TdP también bloquean el canal de potasio de este mismo modo, por lo que deben existir otros factores implicados. El exceso de iones intracelulares con carga positiva retrasa el proceso de la repolarización y facilita la producción de posdespolarizaciones precoces, sobre todo en las células de Purkinje y en las células M del medio miocardio. La mayoría de agentes que prolongan el intervalo QT aumentan también la heterogeneidad eléctrica a través de la pared ventricular. En comparación con las células subendocárdicas y subepicárdicas, la prolongación del potencial de acción es mucho mayor en las células M del medio miocardio, lo que produce una dispersión de la repolarización (es decir, una recuperación heterogénea de la excitabilidad), creando una zona refractaria, que es probablemente la causa de reentrada en la TdP.^{2,3,5}

Es conocida la capacidad de alargar el QT de otros fármacos que tomaba el paciente como la tiaprida y el escitalopram, y ambos se han relacionado con episodios de TdP. Otros como la mirtazapina, el alprazolam y el clorazepato dipotásico no prolongan el QT, pero son inhibidores enzimáticos, lo que potencia el efecto de todos. La prolongación del intervalo QT inducida por fármacos psicotrópicos

cos parece aumentar el riesgo de TdP, aunque no todos los que alargan el QT producen TdP. Este efecto tiene lugar incluso con dosis terapéuticas. Los antidepresivos tricíclicos alargan el QT por bloqueo de los canales de sodio, lo que produce un ensanchamiento del complejo QRS sobre todo, con poco efecto sobre la repolarización, pero no se han relacionado con TdP en personas sin enfermedad cardíaca.^{2,6}

Los principales grupos de fármacos que se han relacionado con prolongación del intervalo QT son: antiarrítmicos, antihistamínicos, macrólidos, antimaláricos, antifúngicos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y procinéticos. En la mayoría de las ocasiones no es posible identificar un fármaco como única causa, sino que coexisten otros factores predisponentes como: administración de otros fármacos que prolongan el intervalo QT (sobre todo si es a altas dosis o de forma rápida intravenosa) o fármacos que son inhibidores enzimáticos, bradicardia sinusal o pausas por bloqueo sinoauricular o aurículoventricular, alteraciones electrolíticas, ingesta de zumo de pomelo (que es inhibidor enzimático), insuficiencia hepática o renal, cardiopatía estructural (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular), género mujer, edad avanzada, cardioversión reciente por fibrilación auricular y accidente cerebrovascular agudo.^{1,3,5,7}

En cuanto al tratamiento agudo del SQTL adquirido, es fundamental suspender todo fármaco que prolongue el intervalo QT y corregir cualquier alteración electrolítica. En pacientes hemodinámicamente inestables con TdP, se debe realizar desfibrilación eléctrica.

Sin embargo, en pacientes conscientes, se puede intentar tratamiento médico. El sulfato de magnesio es el tratamiento de elección, y es muy eficaz, sin producir acortamiento del intervalo QT, incluso en pacientes con concentraciones normales de magnesio en sangre. Su efecto parece deberse a una disminución de la amplitud de los pospotenciales precoces (al bloquear la corriente de entrada de calcio). En los casos refractarios, sobre todo asociados a bradicardia, puede intentarse la estimulación auricular o ventricular a unos 100 lpm, lo que suele conseguir una reducción del intervalo QT y la supresión de las arritmias. También puede utilizarse isoproterenol si el SQTL es claramente adquirido y se acompaña de bradicardia con episodios de TdP pausa-dependientes. Otras medidas no tan claramente aceptadas son la utilización de antiarrítmicos de clase IB (como lidocaína y fenitoína, que acortan la duración del potencial de acción) o la administración de potasio hasta alcanzar valores en rango alto, incluso en pacientes con concentraciones normales en sangre.^{1,8} Habitualmente, los fármacos antiarrítmicos no sólo son ineficaces sino que pueden agravar aún más la situación, ya que muchos de ellos prolongan el intervalo QT. Por esta razón, hemos de identificar correctamente este tipo de arritmia, ya que a menudo no se reconoce como una respuesta proarrítmica sino como falta de control de una arritmia intrínseca, lo que puede llevar a la administración de tratamientos inadecuados.

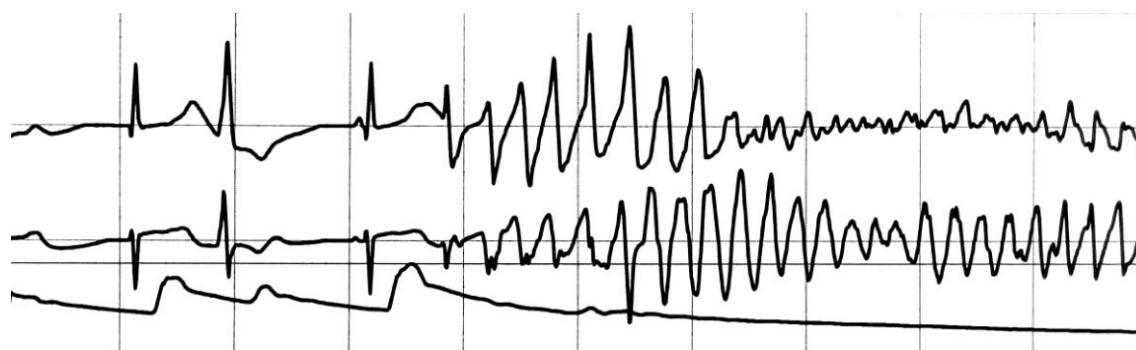


Figura No.1: Registro del paciente. Secuencia típica de torsade de pointes. Un latido ventricular prematuro es seguido por una pausa compensatoria y luego por otro latido con una onda T deformada, que es interrumpida a su vez por una taquicardia ventricular polimorfa.

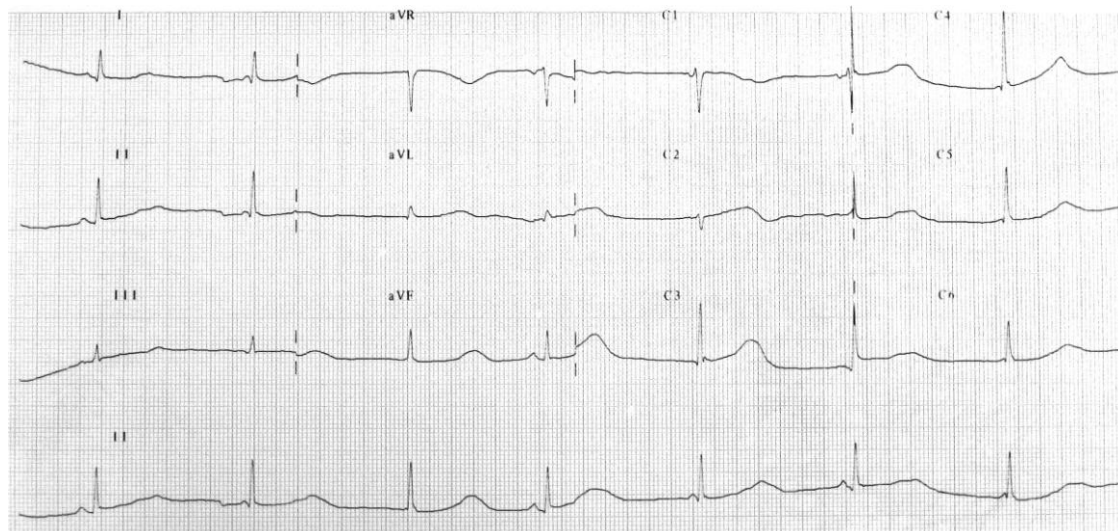


Figura No.2: Electrocardiograma del paciente después del inicio de levofloxacin y amiodarona. Muestra un bloqueo aurículoventricular completo y un ritmo de escape nodal a 43 lpm con un intervalo QT de 725 ms (QTc^a de 613 ms). ^a Intervalo QT corregido

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet*. 1999;354:1625-33.
2. Yap YG, Camm AJ. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003;89:1363-72.
3. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350:1013-22.
4. Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety Concerns with Fluoroquinolones. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1859-66.
5. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2000;47:219-33.
6. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc Interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1774-82.
7. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*. 2003;289:2120-7.
8. 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). *Circulation*. 2006;114:1088-132.

Recibido: 6-12-2012

Aceptado: 15-03-2013