

Artículo de opinión

Predictores eléctricos de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita. Trascendencia en pacientes con terapia anticancerígena.

Electrical signs of malignant ventricular arrhythmias and sudden death. Importance in patients receiving anti-cancer therapy.

Margarita Dorantes Sánchez,¹ Manuel Bazán Milián,²

¹ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba ² Instituto de Oncología y Radiobiología, La Habana, Cuba

Introducción

El primer trabajo publicado en relación con la quimioterapia induciendo arritmias fue el de Guglin¹; 11 años después aún falta mucho por recorrer en este camino. La quimioterapia originando arritmias es una entidad existente pero pobremente reconocida y estudiada. Se requieren estudios con datos prospectivos y su análisis, para establecer relación causal entre estas drogas y las arritmias.

Origen de las arritmias cardiacas. Recordemos el papel fundamental de algunos fenómenos en su génesis: la dispersión espacial y temporal (entre ápex y base, septum y paredes libres, pared miocárdica y ambos ventrículos, ésta conocida como circunferencial); la heterogeneidad en cuanto a las ondas R, J y T; la alternancia; la anisotropía y otras.²⁻⁶

Efectos adversos de la quimioterapia. Veamos cómo se han entendido los efectos cardiovasculares adversos de la quimioterapia. En 1966 se habló de la cardiomiopatía (CMP) y su desarrollo despertó interés por décadas de la European Medicine Agency (EMA) y la Food Drug Administration (FDA).⁷⁻⁹ Hubo que esperar 53 años para que se diera su lugar a las arritmias cardiacas (mucho después, en el 2009, en que se publicó el primer trabajo sobre el asunto (arritmias inducidas por la quimioterapia sin CMP), se enfocó sobre todo la prolongación del intervalo QT y la posible complicación con una arritmia grave como la torsión de puntas (su presencia es rara pero trascendente). La relación entre estos hechos aún no está bien establecida.¹

Efectos arritmogénicos de la quimioterapia. ¿Cuáles son los conflictos? El tumor en sí puede provocar una arritmia

(fibrilación y flutter auriculares, taquicardia ventricular), originar un medio arritmogénico, aumentar la susceptibilidad y la predisposición a las arritmias. Los estudios suelen excluir las enfermedades cardiacas preexistentes que suponen mayor vulnerabilidad y existen la cronicidad de algunos tipos de cáncer (CA) y por tanto más efectos adversos, las enfermedades previas al CA, el envejecimiento, el empleo de más de un agente, los factores comunes de riesgo, las comorbilidades, una terapia anterior y la actual, las arritmias luego de cirugía del CA o de otros tratamientos, y las arritmias asociadas o inducidas. En un estudio de 1807 pacientes sobrevivientes de CA por 7 años: el 51% falleció por CA y el 33% por causas cardiovasculares, lo cual da idea de la importancia de esta asociación.⁷⁻⁹ Figuras 1 y 2

Factores no relacionados con la quimio	Compromiso cardiaco directo
1. Sustrato arritmico básico previo	1. CA primario
2. Arritmias postcirugía CA	2. metástasis cardiaca
3. Rx pericarditis/aterosclerosis	3. amiloidosis cardiaca
4. Medicinas adyuvantes (antieméticos etc)	

Trastornos electrolíticos	Efecto sobre miocitos cardiacos
1. Vómitos	1. hERG bloqueo
2. Diarrea, colitis	2. Homeostasis anormal
3. Inducido por drogas (disbalance)	3. Injuria mitocondrial
	4. Apoptosis cardiaca

Figura 1. Variados mecanismos de arritmias en pacientes con cáncer. Abreviaturas. CA: cáncer

Dicha medicación puede provocar edema, necrosis, fibrosis (fragmentación del QRS, marcador evidenciado por resonancia magnética nuclear). El futuro será establecer las

Manuscrito Recibido: Mar 2, 2020; **Aceptado:** Jun 1, 2020
ISSN 1561-2937.

propiedades electrofisiológicas que resultan influenciadas por cada droga.¹⁰

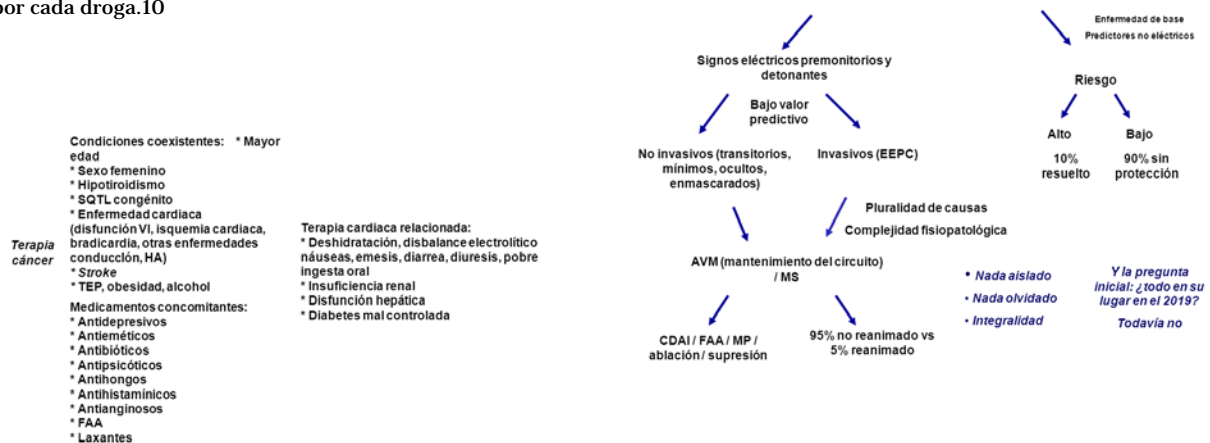


Figura 2. Factores diversos en los pacientes con cáncer. Abreviaturas. FAA: fármacos antiarrítmicos; HA: hipertensión arterial; SQTL: síndrome de QT largo; TEP: tromboembolismo pulmonar; VI: ventrículo izquierdo

Signos eléctricos premonitorios. Estos signos premonitorios de arritmias ventriculares malignas y de muerte súbita, son numerosos, esquivos, de baja especificidad y sensibilidad, ninguno es despreciable pero tampoco absoluto. El electrocardiograma adquiere un papel protagónico, aunque es necesario diferenciar lo normal de lo patológico.¹¹⁻¹³

Se enumeran algunos de ellos: extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular no sostenida, taquicardia ventricular bidireccional, signos de Brugada, de QT corto, de QT largo, vías accesorias, depresión del vago y de la frecuencia ventricular, alternancia de la onda T, nodo hiperconductor, taquicardia y bradicardia sinusales, intervalo PR largo, bloqueos de rama y auriculoventriculares, bloqueo sinoauricular, paro sinusal, voltaje mayor o menor del QRS, trastornos del segmento ST, hipertrofia del ventrículo izquierdo, QT paradójico y su atontamiento, presencia de ondas J, T1-T2, TU, epsilon, potenciales tardíos, fibrilación auricular, memoria eléctrica, T_{pico} T_{final} (evidencia de dispersión ventricular), discordancia TU, distorsión terminal, fragmentación del QRS, conducción en zig-zag, espigas del QRS sin bloqueo de rama, disincronía auriculoventricular e intraventricular, TU gigante, R prominente en aVr, turbulencia de la frecuencia ventricular, zona de transición retrasada en derivaciones precordiales, prolongación de la deflexión intrínsecoide, gradiente espacial de Wilson anormal, T postextrasistólica, aumento del intervalo de la extrasístole (VEQSI), ritmo de la unión, alternancia, extrasístoles ventriculares con intervalo corto de acoplamiento, J_{pico}, coseno total R/T-T, Multifocal Ectopic Purkinje Premature Contractions (MEPPC).¹² Figura 3

Figura 3. Estratificadores de riesgo de arritmias ventriculares malignas y de muerte súbita (debut o recidivas). Abreviaturas. AVM: arritmia ventricular maligna; CDAI: cardioversor desfibrilador automático; EEPC: estimulación eléctrica programada; FAA: fármacos antiarrítmicos; MP: marcapaso; MS: muerte súbita

Miocardio ventricular. Estructura con células de tres tipos: endocárdicas, epicárdicas y mediomiocárdicas (zona M). Las células M son un híbrido entre las de Purkinje y las del tejido ventricular, pueden definirse como una subpoblación de células con propiedades electrofisiológicas únicas, que mejoran la eficiencia de bomba pero originan inestabilidad eléctrica (compensada por las zonas epicárdicas y endocárdica).¹⁰

El orden en que se inician los potenciales de acción de estas diversas zonas es: endocardio, epicardio y zona M; y su final: epicardio, endocardio y zona M. La duración del potencial de acción del epicardio corresponde al QT_{pico} y el de la zona M representa la repolarización completa, el final de la onda T.¹⁴

La zona M tiene diferencias iónicas, electrofisiológicas y farmacológicas con respecto a las otras e indica la heterogeneidad de la repolarización ventricular transmural y transeptal (en sujetos sanos y enfermos). El potencial de la zona M es de mayor duración que el endocárdico y el epicárdico, aún más si la frecuencia cardíaca es baja o si se emplean fármacos antiarrítmicos.¹⁴

Procesos eléctricos en el corazón. Algunos conceptos deben recordarse: no existe uniformidad ni homogeneidad en la despolarización ni en la repolarización ventriculares, todo lo contrario, son fenómenos heterogéneos y carecen de uniformidad a lo largo del sistema eléctrico del corazón, tanto en sujetos normales como en los enfermos, es cuestión de rangos.

El intervalo QT representa la duración total de la despolarización y de la repolarización; el T_{pico}T_{final} traduce

la dispersión de la repolarización ventricular. No sólo es importante el intervalo QT, que no es un marcador perfecto de riesgo de arritmias ventriculares malignas (taquicardia y fibrilación ventriculares) y de muerte súbita, existen otras medidas, incluso mejores: QTc, QTpico, JTpico, JT final, TpicoTfinal

(dispersión transmural de la repolarización ventricular, quizás el mejor), dispersión del QT y dispersión del TpicoTfinal.¹⁵⁻²⁰

El intervalo QT largo adquirido es más frecuente y tiene algunas semejanzas con el congénito. Hay que diferenciar el signo (sin síncope ni episodios de muerte súbita), del síndrome (con estos elementos), aunque el primero puede transformarse en algún momento de la evolución en el segundo.

Cómo actúan los fármacos anticancerígenos. Éstos pueden tener una acción primaria, la droga interrumpe una vía crítica molecular específica y provoca una arritmia específica. O una acción secundaria, más frecuente, con daño al miocardio, al endocardio o al pericardio, originando fibrosis, isquemia, apoptosis, reacción inmune, inflamación o trastornos electrolíticos, metabólicos y endocrinos. Puede haber efecto hERG (human Ether-a-go-go (Related Gene) sobre los canales de potasio en el componente rápido de la corriente rectificadora, por inhibición directa.⁷⁻⁹ El electrocardiograma es semejante al del síndrome de QT largo tipo 2.

Como se ha dicho, la cardioncología no es sólo la insuficiencia cardíaca: los pacientes con CA reciben cuidados multidisciplinarios de oncólogos y cardiólogos para la prevención temprana, el diagnóstico, el monitoreo, el pronóstico y el manejo de la toxicidad con insuficiencia cardíaca pero las antiguas y las nuevas drogas anticancerígenas tienen un amplio rango de toxicidad cardiovascular: arritmias cardíacas, hipertensión arterial, enfermedad isquémica, infarto miocárdico, isquemia por efecto vasoespástico directo, toxicidad vascular, injuria endotelial y aterosclerosis prematura.⁷⁻⁹

Cada vez se informan más y más arritmias pero su frecuencia resulta infraestimada por: exclusión de pacientes con enfermedad cardíaca preexistente en los ensayos oncológicos; mecanismos aun poco entendidos; riesgo individual del CA según tratamiento específico; comorbilidades; inflamación y cambios metabólicos por el CA en sí; edad (mayores de 65 años en dos terceras partes de los casos); factores de riesgo o enfermedad cardiovascular existente en el 30%; más fibrilación auricular que la población general; arritmias en el postoperatorio de CA en el 20%; alteraciones del QT; control de la frecuencia cardíaca más que del ritmo, por éxito limitado del segundo.⁷⁻¹⁰

Recuérdese que el sustrato arritmico permanece inclaro en el 50% de los casos con arritmias ventriculares malignas, con estudios convencionales de electrocardiograma, ecocardiograma, tomografía computarizada, y coronariografía. Es importante el papel de la resonancia magnética nuclear, con la caracterización tisular.

Pueden producirse anomalías estructurales como reemplazo por grasa miocárdica, edema, necrosis, fibrosis, inflamación y cambios metabólicos.¹⁰

En estos pacientes y con estas terapias, puede haber coexistencia con extrasístoles ventriculares, fibrilación auricular, taquicardia ventricular sostenida (con y sin QT largo), arritmias reentrantes, fibrilación ventricular, muerte súbita cardíaca, isquemia, miocarditis, miocardiopatía dilatada no isquémica, escara miocárdica, taquicardia y bradicardia sinusales, bloqueo auriculoventricular completo y taquicardia ventricular polimórfica.⁷⁻⁹

Radioterapia. Ésta puede tener efectos tardíos, tales como enfermedad pericárdica, cardiopatía valvular, coronariopatía micro y macrovascular, enfermedad del sistema de conducción, disfunción autonómica, fibrosis miocárdica, aumento de la frecuencia cardíaca en reposo, recuperación anormal de la misma y fibrilación auricular. Resulta un factor de riesgo independiente de la inflamación endotelial microvascular.⁷⁻⁹

Signos eléctricos premonitorios. Estos signos de arritmias ventriculares malignas y de muerte súbita, pueden ser mínimos, manifiestos, permanentes, intermitentes, ocultos, sospechados, falsos, variables y simulados. Todo lo cual hace difícil su interpretación. Se presentan algunos conflictos: sólo alrededor del 5% de los pacientes con paro cardíaco extrahospitalario pueden ser reanimados; resulta difícil estratificar y modificar riesgo; los métodos diagnósticos invasivos y no son de bajo valor predictivo; el debut puede ser un evento desastroso; las recurrencias son frecuentes así como la alta complejidad de las arritmias; puede no haber oportunidad de un segundo evento. El problema aún no está resuelto y es uno de los grandes retos de la comunidad cardiológica internacional. La gran pregunta sería: ¿cómo identificar las víctimas de muerte súbita cardíaca antes de un primer episodio?¹¹⁻¹³

Los signos eléctricos premonitorios de arritmias ventriculares malignas y de muerte súbita son asequibles y reproducibles por el electrocardiograma periférico y por sus estudios secuenciales.

Dentro de estos signos, ¿cuál es el mejor? Existe profusión de publicaciones en impenso crecimiento, pero es una controversia no terminada, ninguno de ellos es absoluto, pero ninguno es despreciable, todos son esquivos. ¿Qué peso darles en sujetos que no han tenido evento de muerte súbita?

Surgen cascadas de signos nuevos y renacen otros olvidados. Y la encrucijada: no existen marcadores eléctricos definitivos para estratificar riesgo, sólo se produce un acercamiento a la realidad en la población general (miles de casos) y en las subpoblaciones pero esto es mucho menor en las individualidades. Estos signos son buenos para identificar grandes grupos de riesgo pero no lo son tanto para dentro del gran grupo de bajo riesgo, identificar los sujetos en riesgo.

La cardiotoxicidad en su amplio rango es una realidad trascendente en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con terapia anticancerígena, ésta triplica el riesgo cardiovascular a mediano y largo plazo; algunas cifras informan que entre 28 tipos de cáncer, el 38% de los pacientes mueren de cáncer y el 11% de enfermedades cardiovasculares, con un trascendente papel de los fenómenos inflamatorios en ambos procesos (cáncer y complicaciones cardiovasculares). Con la certeza de que: "Cardio-oncology: here it comes, cardio-oncology: here it stays".²¹⁻²⁵ Se necesita explorar y explotar este campo de los signos eléctricos premonitorios de arritmias ventriculares malignas y de muerte súbita, todavía bastante desconocido en la actualidad.¹⁰

Conclusiones

- Dentro de los efectos adversos cardiovasculares de las terapias anticancerígenas, no todo es la insuficiencia cardíaca y la cardiomiopatía
- Las arritmias cardíacas constituyen un conflicto más recientemente conocido en estos pacientes
- El intervalo QT largo es uno de los signos premonitorios de arritmias ventriculares malignas y de muerte súbita, la medición clásica del intervalo QT no es el mejor índice de la repolarización ventricular y resulta superado por otros (TpicoTfinal y dispersiones, por ejemplo)
- Existen varios signos eléctricos premonitorios menos explorados y explotados, útiles para estratificar riesgo de arritmias ventriculares malignas y de muerte súbita
- El electrocardiograma y las secuencias eléctricas tienen protagonismo para evaluar este riesgo
- El futuro será establecer las propiedades electrofisiológicas de las distintas drogas

Referencias bibliográficas

Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace* 2009;11:1579-86.

2. Antzelevitch, C. Cardiac repolarization. The long and short of it. *Europace* 2005;7:53-9.

3. Verrier RL, Huikuri H. Tracking interlead heterogeneity of R-and T-wave morphology to disclose latent risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2017;14(10):1466-75.

4. Kentta TV, Nearing BD, Porthan K, Tikkanen JT, Vitasalo M, Nieminen MS et al. Prediction of sudden cardiac death with automated high-throughput analysis of heterogeneity in standard resting 12-lead electrocardiograms. *Heart Rhythm* 2016;13:713-20.

5. Shimizu W. Where does heterogeneity exist in ventricular tachyarrhythmias? *Heart Rhythm* 2015;12:1304-5.

6. Coronel R, Wilms-Shopman FJG, Opthof T, Janse MJ. Dispersion of repolarization and arrhythmogenesis. *Heart Rhythm* 2009;6:537-43.

7. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nantha Kumar K et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2017. DOI:10.1161/JAHA.117.007724.

8. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, Barbieri A, Arra C, Maurea N. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer treatment reviews* 2018;63:135-43.

9. Buza V, Rajagopalau B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017 DOI:10.1161/CIRCEP.117.005443.

10. Dorantes M, Bazán M. Repolarización ventricular en la terapia oncológica. *CorSalud* 2019;11:146-52.

11. Dorantes M, Jerez Ana M. Arritmias y muerte súbita en la falla cardíaca: estratificación eléctrica de grupos de riesgo. *CorSalud* 2019;11:54-61.

12. Dorantes M. Signos eléctricos premonitorios de riesgo: cuál es el mejor. Controversia no terminada, en impenso crecimiento. *CorSalud* 2010;2:55-61.

13. Alemán A, Dorantes M, Castro J, González L, Coto Y, Rodríguez M. Arritmias ventriculares malignas en pacientes con cardiodesfibrilador implantable: signos eléctricos predictores de recidivas. *CorSalud* 2014;6:63-9.

14. Dorantes M. Despolarización y repolarización ventriculares para estratificar riesgo de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita. *CorSalud* 2018;10:266-9.

15. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm* 2009;6(5):711-15.

16. Parvez B, Darbar D. Novel ECG markers for ventricular repolarization: is the QT interval obsolete? *Heart Rhythm*

2011. doi:10.1016/j.hrthm.2011.02.020

17. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *Lancet* 2008;372:750-63.

18. Laksman ZWM, Krahn AD. Fast and spurious: correcting the QT interval. *Heart Rhythm* 2016;13:536-7.

19. Khakpour H, Vaseghi M. Electrocardiographic Tpeak to Tend interval: the short and long of it. *Heart Rhythm* 2016;13:925-6.

20. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS et al. The Tpeak-Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2017;14:1131-7.

21. Virizuela JA, García AM, de las Peñas R, Santaballa A, Andres R, Beato C et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity. *Clinical and translational oncology* 2019;21:94-105.

22. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf* 2015;38:129-52.

23. Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J* 2019;40:3898-900.

24. Luscher TF. Cardio-oncology: low-grade inflammation as a common pathway of cancer and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2019;40:3871-4.

25. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019;40:3889-97.

Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](#).

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Margarita Dorantes
Sánchez, 17 # 702 Plaza CP 10400, La Habana, Cuba
Telf 78386392-99. E-mail: dorantes@infomed.sld.cu.

Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.

