

Repolarización ventricular en la terapia oncológica

Dra. Margarita Dorantes Sánchez¹✉ y Dr. Manuel Bazán Milián²

¹Servicio de Arritmias y Estimulación Cardíaca, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

²Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 11 de enero de 2019
Aceptado: 21 de febrero de 2019

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

QT: intervalo QT
QTl: intervalo QT largo
QTs: QT corto
TdP: torsión de puntas
Tp-Tf: $T_{PICO}-T_{FINAL}$

RESUMEN

Se discuten los procesos de despolarización y repolarización ventriculares, con su falta de uniformidad y su heterogeneidad, tanto en pacientes con corazón sano como en aquellos enfermos, cuestión de rangos. Se analizan las mediciones que expresan las características de la repolarización ventricular: el intervalo QT y otras mediciones incluso más fidedignas como el intervalo $T_{PICO}-T_{FINAL}$, su dispersión y otras. Se precisa la existencia del signo y del síndrome de QT largo, así como los tres procesos básicos de la arritmogenia: la heterogeneidad, la alternancia y la dispersión, con las diferencias de los potenciales de acción en las tres zonas del miocardio ventricular. Se precisan los factores de riesgo del QT largo (común con esta terapia), de las arritmias ventriculares (en especial la torsión de puntas, extremadamente rara en estos casos) y se discute la necesidad de valorar datos clínicos, eléctricos, comorbilidades, conflictos agregados y las medidas a tomar en estos pacientes.

Palabras clave: Repolarización ventricular, Terapia oncológica, Antineoplásicos, Arritmias cardíacas, Intervalo QT

Ventricular repolarization in cancer therapy

ABSTRACT

Ventricular depolarization and repolarization processes are discussed, including their differences and heterogeneity both in patients with a healthy/sick heart, a matter of ranges. Measurements expressing the characteristics of ventricular repolarization are analyzed: the QT interval and other even more reliable measurements such as the $T_{PEAK}-T_{END}$ interval, its dispersion and others. We emphasize on the existence of the long QT syndrome (and sign) and the three basic processes of arrhythmogenesis: heterogeneity, alternation and dispersion, with differences in action potentials in the three zones of the ventricular myocardium. The risk factors of long QT (common in this therapy) and ventricular arrhythmias (especially torsades de pointes, extremely rare in these cases) are highlighted. The need to assess clinical and electrical features, comorbidities, aggregate conflicts, and management of these patients is also discussed.

Keywords: Ventricular repolarization, Cancer therapy, Antineoplastic agents, Cardiac arrhythmias, QT interval

✉ M Dorantes Sánchez
Instituto de Cardiología y Cirugía
Cardiovascular.
17 N° 702, Vedado, CP 10400. Plaza
de la Revolución. La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
dorantes@infomed.sld.cu

GENERALIDADES DE LAS ARRITMIAS VENTRICULARES

Existe una relación estrecha entre la terapia oncológica y los procesos cardiovasculares que pueden ocurrir en estos pacientes, por lo tanto es im-

prescindible que exista una relación armoniosa entre los oncólogos y los cardiólogos a la hora de enfrentar estos conflictos y tomar las decisiones más adecuadas. En este trabajo se enfocan los problemas relacionados con la terapia oncológica y las alteraciones de la repolarización ventricular.

El segundo autor trabaja en el funcionamiento del primer grupo de Cardio-Oncología en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, con planes futuros de crear unidades en otros hospitales del país. Lo cual redundaría en beneficio de estos pacientes, al enfocar la estratificación de riesgo cardiovascular, su temprana detección, prevención y tratamiento. Todo ello en estrecha relación con los oncólogos, quienes guían y trazan las estrategias a seguir.

Un concepto básico previo

En los procesos de despolarización y repolarización ventriculares, no existe uniformidad ni homogeneidad, sino todo lo contrario, heterogeneidad y falta de uniformidad en la formación y conducción del impulso a nivel de todas las estructuras del sistema eléctrico del corazón, tanto en pacientes con cardiopatía estructural como en sujetos normales. Es cuestión de rangos¹.

Intervalo QT y otros

El intervalo QT (IQT) evidencia la duración total de la despolarización y de la repolarización; el $T_{\text{PICO}} - T_{\text{FINAL}}$ ($T_p - T_f$) expresa la dispersión de la repolarización ventricular, es decir, la no uniformidad de la recuperación. No sólo es importante el IQT sino otras medidas, incluso mejores, para evaluar la repolarización ventricular¹⁻³.

Intervalo QT largo

El intervalo QT largo (IQTL) adquirido es más frecuente que el congénito, con el cual presenta algunas semejanzas. Debe recordarse que puede haber signo de QT largo (QTL) y síndrome de QTL, el primero es la mera presentación del signo eléctrico; en el segundo se presentan episodios sincopales o eventos de muerte súbita. Aunque durante la evolución clínica, el signo puede transformarse en síndrome y la conducta a seguir, por supuesto, será diferente⁴.

Arritmogénesis y las células M

Existen tres procesos fundamentales en relación con la arritmogénesis: la alternancia, la heterogeneidad, y la dispersión espacial y temporal. La fisiopatología

de estas alteraciones tiene su base en los potenciales de acción y sus diversas características en las tres zonas del miocardio ventricular: el epicardio, el endocardio y el miocardio medio. De tal manera que la duración del potencial de acción epicárdico expresa el QT pico en tanto la del miocardio medio representa la repolarización completa, hasta el final de la onda $T^{1,5-8}$.

El orden de inicio del potencial de acción es: endocárdico, epicárdico y miocárdico medio; en tanto el final del potencial sigue este orden: epicardio, endocardio y miocardio medio. Las células M son un híbrido entre las de Purkinje y el tejido ventricular, con diferencias iónicas, electrofisiológicas y farmacológicas entre los tres tipos celulares. La heterogeneidad eléctrica de la repolarización ventricular se presenta a nivel transmural y transeptal, en enfermos y en sanos. La zona M tiene un potencial de acción más prolongado que el del endocardio y el del epicardio, aún más si la frecuencia cardíaca es baja o si se emplean ciertos fármacos antiarrítmicos^{1,5-7}.

La zona M es una subpoblación de células con propiedades electrofisiológicas únicas, que mejoran la eficiencia de bomba pero aumentan la inestabilidad eléctrica, que resulta compensada por las zonas epicárdica y endocárdica¹.

Factores de riesgo

Recuérdense algunos factores de riesgo que propician el aumento del IQT y pueden originar torsión de puntas (TdP) por fármacos^{9,10}:

- Genéticos: Susceptibilidad genética, mutaciones.
- Congénitos: IQTL congénito subclínico.
- Sexo y edad: Sexo femenino (dos veces más riesgo), mayor edad.
- Alteraciones electrolíticas: Hipomagnesemia, hipocaliemia, hipocalcemia.
- Fármacos: Empleo de diuréticos (independientemente de las alteraciones electrolíticas) y digitálicos, alta concentración de algunos medicamentos (excepto la quinidina), empleo de más de un fármaco antiarrítmico, administración endovenosa rápida de un medicamento.
- Enfermedad cardíaca asociada: hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca con baja fracción de eyección, insuficiencia mitral, prolapso valvular mitral, miocardiopatías, valvulopatías.
- Comorbilidades: Enfermedad renal o hepática.
- Arritmias cardíacas: Arritmias ventriculares (extrasístoles con intervalo corto de acoplamiento, taquicardia ventricular no sostenida), bloqueo

aurículo-ventricular, bradicardia.

- Marcadores electrocardiográficos: IQTL, posdespolarizaciones tempranas, reciente reversión de un episodio de fibrilación auricular, Tp-Tf anormal, muescas de la onda T, cambios del IQT o TU postextrasistólica, morfología TU, T bifásica, U prominente, gran onda U postextrasistólica, TU aberrante o gigante, inestabilidad latido a latido, aberrancia de la onda T luego de un RR largo.

También existen factores de riesgo para el origen de la TdP, que se muestran en el **recuadro 1**.

Recuadro 1. Factores de riesgo para el origen de la torsión de puntas^{9,10}.

- Inicio de la arritmia con TU gigante
- TU anormal
- Posdespolarizaciones tempranas
- Ascenso lento del QRS de la extrasístole ventricular
- Ciclo corto-largo-corto
- Pausas
- Mayor duración del QRS del primer latido de la torsión de puntas
- Menor ángulo del QRS
- U prominente
- Alternancia de QT-T (en duración, configuración, polaridad, amplitud);
- Fragmentación del QRS
- QT largo
- T _{PICO} -T _{FINAL} anormal

Dispersión y heterogeneidad

La dispersión espacial y temporal puede presentarse entre base y ápex, *septum* y paredes libres, pared miocárdica y entre ambos ventrículos (circunferencial). En corazones normales puede existir dispersión hasta de 55 ms y refleja la no uniformidad de la repolarización ventricular, dentro de ciertos límites. La heterogeneidad se presenta en cuanto a las ondas R, J y T, si se comparan sus características en un sujeto reanimado de un evento de muerte súbita con quien no lo haya tenido⁵⁻⁸.

Otras mediciones

Debe recordarse que el QTL no es un marcador perfecto de riesgo de arritmias ventriculares malignas (fibrilación y taquicardia ventriculares o muerte) y que el Tp-Tf (dispersión transmural de la repo-

larización, valor normal 100 ms) es más valioso que el QTc e igualmente su dispersión (valor normal 20 ms). Por otro lado, no todo QTL lleva a TdP^{1,3,11-13}.

Factores que contribuyen al alargamiento del IQT

En los pacientes que reciben terapia contra el cáncer se presentan otros conflictos que contribuyen al alargamiento del IQT¹⁴⁻¹⁶:

1. Condiciones coexistentes: mayor edad, sexo femenino, hipotiroidismo, síndrome de QTL congénito, fiebre, enfermedades cardíacas como: disfunción del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica, bradicardia, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar, ic-tus.
2. Medicamentos concomitantes: antidepresivos, antifúngicos, antihistamínicos, antieméticos, antibióticos, antipsicóticos, antianginosos, laxantes, fármacos antiarrítmicos.
3. En relación con la terapia anticancerígena: pobre ingesta oral, deshidratación, alteraciones electro-líticas, náuseas, vómitos, diarreas, diabetes mal controlada, disfunción hepática, insuficiencia renal.

Dónde medir el QT y algunas cifras

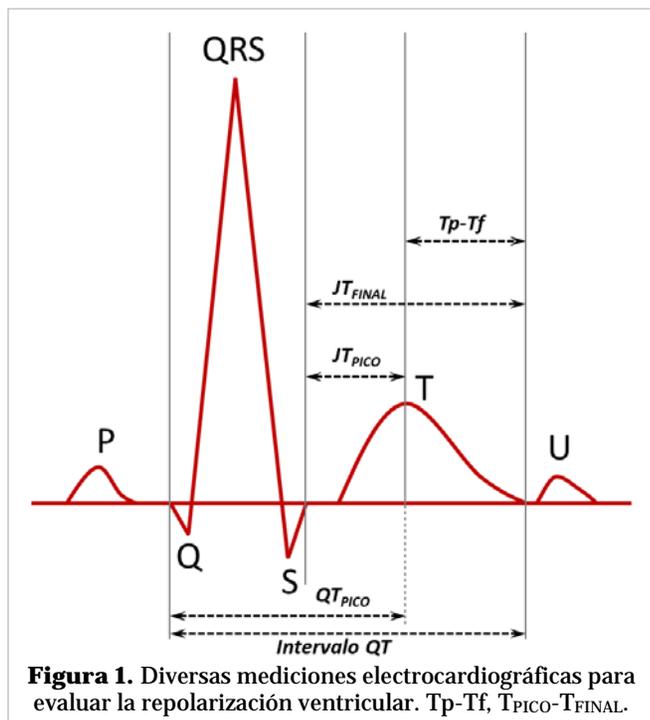
El QT debe medirse en la derivación con el inicio del QRS más temprano y el final de la onda T más tardío, y siempre donde se vea con más precisión. Algunos autores señalan como QTc normal aquel mayor de 360 ms y menor de 460 ms en la mujer adulta; y mayor de 350 ms y menor de 450 ms en el hombre adulto. Existen condiciones especiales en las cuales se dificultan estas mediciones, casos con: bloqueo de rama, marcapaso implantado, PR prolongado y ritmo de la unión con presencia de onda U^{2,4,11,14,15}.

Cómo valorar la repolarización ventricular

Existen varias mediciones posibles (**Figura 1**), ¿cuál es la mejor?: QT, QTc, QT_{PICO}, JT_{PICO}, Tp-Tf, JT_{FINAL}, dispersión del QT, dispersión del Tp-Tf. Todas son útiles pero algunas más confiables, como el Tp-Tf y su dispersión^{2,3,11-13}.

Mecanismos que inducen arritmias en la terapia oncológica

Los mecanismos de la terapia contra el cáncer que inducen arritmias, no están bien definidos, existen los primarios que disminuyen las vías críticas moleculares para el desarrollo de arritmias y los secundarios (más comunes) por daño epicárdico, pericár-



dico y endocárdico (por isquemia o inflamación). Estos mecanismos pueden agruparse, como se muestra en el **recuadro 2**.

Estrategia para valorar trastornos de la repolarización ventricular

Desde el punto de vista cardiológico, en un paciente que recibe terapia anticancerígena, deben valorarse a) en la clínica: el síncope, las palpitaciones rápidas, el desmayo y el vértigo; b) en los electrocardiogramas: el aumento del IQT (se dice que antes de la terapia, el 6% presenta prolongación del QTc), y c) otros factores como el estado de las vías de eliminación (riñón e hígado), empleo de fármacos sinérgicos con la terapia que modifica el QTc e inhibidores del metabolismo de medicamentos anticancerígenos que aumentan el QT¹⁴⁻¹⁶.

Otros mecanismos de QT prolongado

Como queda dicho, los mecanismos de aumento del QT en esta terapia no están bien conocidos, se han considerado la interacción con la función normal de las proteínas de los canales de potasio en los cardiomiocitos (hERG) y otros. Se produce aumento del QT y de su dispersión, con onda T bifásica, potenciales tardíos en la meseta de las células de Purkinje, aumento preferencial de la duración del potencial de acción mediomiocárdico, aumento de la

dispersión transmural de la repolarización (incluso más importante que el aumento del IQT). Estos casos semejan el síndrome de QTL tipo 2 (**Figura 2**), con onda T bifásica y posible sustrato de TdP¹⁴⁻¹⁶. Al valorar el QTL en la terapia anticancerígena, es necesario tomar en cuenta las comorbilidades, los factores de riesgo y el aumento inicial del QT. Se ha observado que, en general, el riesgo para presentar estas complicaciones se presenta de manera más tardía¹⁴⁻¹⁶.

Riesgo del aumento del QT y de las arritmias

En 173 publicaciones relevantes, se considera que el aumento del QTc es un riesgo más común con el tratamiento convencional (antraciclinas), en el no convencional varía del 0-22%. Se considera grave si es mayor de 500 ms (0-5%). Sin embargo, las arritmias (TdP, fibrilación y taquicardia ventriculares, y la muerte súbita cardíaca) son extremadamente raras. Si el QTc es mayor de 500 ms o mayor de 60 ms comparado con el basal, debe evaluarse la supresión del medicamento¹⁴⁻¹⁶.

Medidas a tomar

En casos graves pueden adoptarse las siguientes medidas: sulfato de magnesio endovenoso, isoproterenol.

Recuadro 2. Mecanismos que inducen arritmias en la terapia oncológica¹⁴⁻¹⁶.

1. Afectación directa del corazón

- Cáncer primario
- Metástasis al corazón
- Amiloidosis cardíaca

2. Trastornos electrolíticos

- Vómitos
- Diarrea
- Disbalance inducido por drogas

3. Factores independientes de la terapia anticancerígena

- Previo sustrato básico para las arritmias
- Arritmias luego de cirugía de cáncer
- Radiación que puede inducir pericarditis, aterosclerosis
- Medicaciones adyuvantes, antieméticos y otros

4. Efecto sobre los miocitos cardíacos

- Bloqueo hERG (*human Ether-a-go-go-Related Gene 2*)
- Homeostasis anormal de calcio
- Injuria mitocondrial
- Apoptosis cardíaca

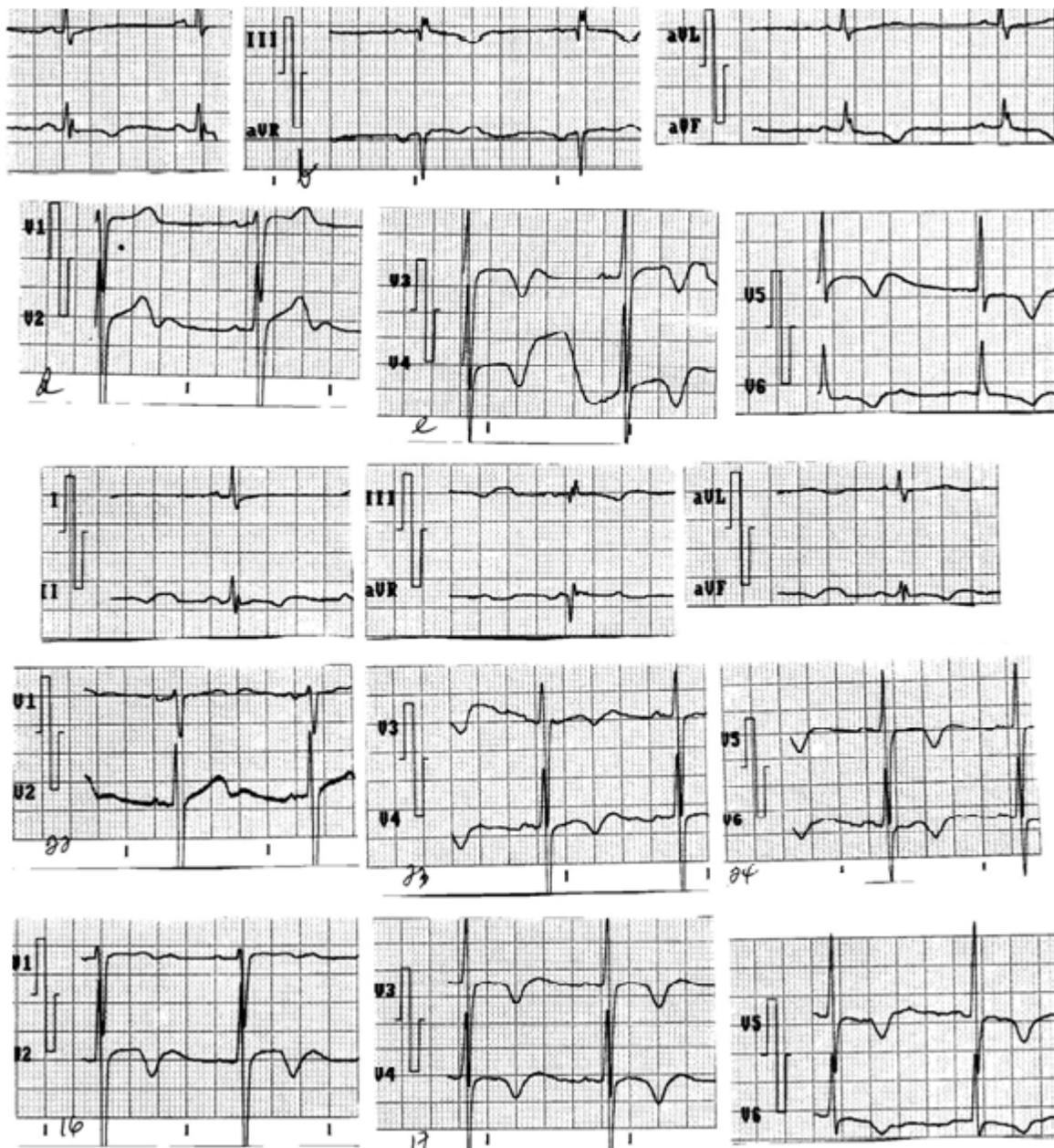


Figura 2. Electrocardiogramas de un mismo paciente en distintos momentos de su evolución: intervalo QT largo por fármacos, alteraciones de la onda T (en magnitud, duración, bimodalismo, onda T1T2). Estas características se observan en algunos pacientes con terapia oncológica, semejan el tipo 2 del síndrome de QT largo.

nol, choque eléctrico externo, lidocaína, marcapaso auricular o ventricular temporal si existe bradicardia (marcapaso doble cámara), y cardioversor-desfibrilador automático implantable si la esperanza de vida es mayor de 12 meses y se produce algún episodio de muerte súbita cardíaca reanimada o arritmia grave sin causa corregible (electrolitos). Debe emplearse monitoreo y decidir si es necesario suspender el

tratamiento o no¹⁴⁻¹⁶.

Toxicidad cardiovascular

Existe una clasificación del potencial alargamiento del QT por fármacos anticancerígenos. Según Coppola¹⁵, Vejpongsa y Yeh (*J Am Coll Cardiol.* 2014;64: 938-45) refieren que en 1807 sobrevivientes de cáncer con seguimiento durante 7 años, encontraron

que se produjo la muerte en el 51% de los pacientes por el cáncer en sí y en el 33%, se debió a enfermedad cardiovascular. En estos pacientes habrá de considerarse no sólo la sobrevida sino también la calidad de vida. Los efectos adversos en cuanto a la miocardiopatía se conocen desde 1966 pero el tratamiento de cáncer induciendo arritmias se estudió a partir del 2009. La toxicidad cardiovascular es de los conflictos más peligrosos en estos pacientes. Como idea final, el QTL es hallazgo común en ellos, frente a la TdP que es rara pero peligrosa¹⁴⁻¹⁶.

Grupos de riesgo

Se han considerado varios grupos según las mediciones del IQT: 1) QTc de 450-480 ms, 2) de 481-500 ms, 3) mayor de 500 ms en 2 electrocardiogramas, y 4) mayor de 501 ms o más de 60 ms respecto al basal, TdP, taquicardia ventricular polimórfica o síntomas relacionados con estas arritmias. Algunos valores aceptados del IQT se refieren en diversos artículos^{2,14-16}.

El futuro de los efectos adversos cardiovasculares por la terapia contra el cáncer, específicamente en relación con las arritmias, apunta hacia la investigación de cómo alteran estos fármacos las propiedades electrofisiológicas del corazón¹⁴⁻¹⁶.

Factores coadyuvantes

En estos pacientes son varios los conflictos que pueden presentarse: el cáncer en sí puede predisponer a las arritmias (en general las series toman en cuenta un número inadecuado de pacientes), una enfermedad preexistente proporcionaría mayor vulnerabilidad a la terapia anticancerígena induciendo arritmias; además, la sinergia, un tratamiento previo contra el cáncer, el empleo de polifarmacia, la arritmia preexistente con pobre monitoreo previo y los factores comunes de riesgo¹⁴⁻¹⁶.

Estrategias para disminuir riesgos del IQT prolongado y de arritmias graves

Como estrategias para minimizar los riesgos del IQT prolongado y de la TdP en pacientes con terapia anticancerígena se aconseja¹⁴⁻¹⁶:

1. Evitar el empleo de fármacos que prolonguen el QTc en pacientes con intervalo mayor de 450 ms antes de iniciar el tratamiento.
2. Descontinuar estos medicamentos si el QTc se prolonga a más de 500 ms o es mayor de 550 ms, si hay un ensanchamiento del QRS de base (mayor de 120 ms, secundario a marcapasos o a bloqueo de rama derecha).

3. Reducir la dosis o discontinuar el tratamiento si el QTc se prolonga más de 60 ms comparado con el valor previo al inicio del tratamiento.
4. Mantener la concentración de electrolitos séricos (K, Mg, Ca), dentro del rango normal.
5. Evitar interacciones medicamentosas.
6. Ajustar las dosis de estos fármacos que se eliminan por el riñón en pacientes con disfunción aguda o enfermedad renal establecida.
7. Evitar la administración endovenosa rápida de estos medicamentos.
8. Evitar la administración de un fármaco con peligro potencial de prolongación del QT.
9. Evitar el empleo de estos preparados en pacientes con historia de TdP por medicamentos o previamente resucitados de episodios de muerte súbita cardíaca.
10. Evitar su empleo en pacientes diagnosticados, como síndrome de QTL congénito.
11. Realizar monitoreo electrocardiográfico, concentración del fármaco y cambios de dosis de esta terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antzelevitch C. Cardiac repolarization. The long and short of it. *Europace*. 2005;7(Supl 2):3-9.
2. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):711-5.
3. Parvez B, Darbar D. Novel ECG markers for ventricular repolarization: is the QT interval obsolete? *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1044-5.
4. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *Lancet*. 2008;372(9640):750-63.
5. 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.
6. 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(3):713-20.
7. Shimizu W. Where does heterogeneity exist in ventricular tachyarrhythmias? *Heart Rhythm*. 2015;12(6):1304-5.
8. Coronel R, Wilms-Schopman FJ, Opthof T, Janse MJ. Dispersion of repolarization and arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*. 2009;6(4):537-43.
9. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant

- T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patient with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2): 143-9.
10. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(4):414-21.
 11. Laksman ZW, Krahn AD. Fast and spurious: correcting the QT interval. *Heart Rhythm*. 2016;13(2): 536-7.
 12. Khakpour H, Vaseghi M. Electrocardiographic Tpeak to Tend interval: the short and long of it. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):925-6.
 13. 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(8):1131-7.
 14. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, *et al*. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017[citado 28 Dic 2018]; 6(12):e007724. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/JAHA.117.007724>
 15. 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 Treat Rev*. 2018;63:135-43.
 16. Buza V, Rajagopalau B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*[Internet]. 2017 [citado 5 Ene 2019];10(8): e005443. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCEP.117.005443>