

PRESENTACION DE CASO**Mitoxantrone y síndrome QT prolongado adquirido. Presentación de un caso.****Mitoxantrone and acquired Long-QT Syndrome. Case presentation.**

Dr. Brandy Viera Valdés, ⁽¹⁾ Dr. Lázaro Enrique de la Cruz Aviléz. ⁽²⁾

¹ *Especialista de II Grado en Cardiología. Especialista de II Grado en Medicina Interna.* ² *Especialista de I Grado en Cardiología. Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos.*

RESUMEN

El síndrome QT largo adquirido puede ser producido entre otros aspectos por más de 100 fármacos no antiarrítmicos. Estos tienen la capacidad de bloquear los canales de potasio; fundamentalmente los IKr, prolongan la repolarización ventricular más allá de los 450 ms. Este síndrome se asocia a taquicardias ventriculares helicoidales con potencial para producir una muerte súbita. Se reporta un paciente con diagnóstico de leucemia tratado con mitoxantrone, que presentó un síncope. Además, en el electrocardiograma se constató el hallazgo de un intervalo QTc de 576 ms. Después de realizar un diagnóstico de exclusión, se concluyó que podía haber una asociación con el uso del fármaco, por sus efectos tóxicos para el sistema cardiaco. El mitoxantrone, entre otras cosas, interfiere en el transporte de iones a través de la membrana celular, retarda la salida de potasio de la célula y actúa en el funcionamiento de la ATPasa Na/K alterando la repolarización ventricular; sin embargo, no está en la lista de fármacos habituales prolongadores del intervalo QT. Con la presentación de este caso se pretende motivar el interés por nuevos reportes sobre el tema, así como establecer una relación causal más directa a través de la evidencia que puedan aportar nuevas experiencias.

Palabras clave: Mitoxantrone; síndrome de QT prolongado; síncope

Límites: Humanos; adultos

Recibido: 20 de enero de 2009

Correspondencia:

Dr. Brandy Viera Valdés.

Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos.

Ave 5 de Septiembre y Calle 51-A, Cienfuegos, CP.: 55 100.

Dirección electrónica: brandy.viera@gal.sld.cu

ABSTRACT

The acquired Long-QT Syndrome can be caused by more than 100 non anti-arrhythmic drugs. These drugs block potassium channels; particularly the IKr which extends the ventricular repolarization beyond 450 ms. This syndrome is associated with ventricular helical tachycardia that could potentially cause immediate death. We report a patient with diagnosis of leukaemia who was treated with mitoxantrone and presented syncope. The electrocardiogram showed an interval QTc of 576 ms. After an exclusion diagnosis we concluded that there could be an association with the use of this drug caused by its toxic effects for the cardiac system. Mitoxantrone interferes in ionic transportation through cellular membrane, delays the exit of potassium from the cells and acts in the functioning of ATPase Na/K altering the ventricular repolarization; however, it is not on the list of drugs that enlarge the QT interval. Our objective with this work is to raise the interest on new reports on this subject, and to establish a more direct causal relation through the evidence derived from new experiences.

Key words: Mitoxantrone; long QT syndrome; syncope

Limits: Human being; adult

INTRODUCCION

El mitoxantrone es un fármaco que se emplea como quimioterapia inicial del paciente con cáncer prostático avanzado refractario al uso de hormonas. Puede ser

Aprobado: 2 de febrero de 2009

usado en otros tipos de cáncer como leucemias agudas no linfocíticas, cáncer de mama, y en linfomas. Se administra por vía parenteral durante varios días y sus efectos indeseables pueden ocurrir en las semanas posteriores a su uso. Dentro de sus efectos indeseables se encuentra la cardiotoxicidad que produce cuando se emplea solo o combinado con otros citostáticos; puede provocar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) debido a miocardiopatía dilatada tóxica, este daño no se limita al miocárdico, también pueden presentarse las arritmias cardíacas. No están bien descritos en la literatura los mecanismos por los cuales se producen arritmias graves en estos pacientes. ⁽¹⁾

La prolongación del intervalo QT, que comprende los procesos de despolarización y repolarización ventricular en el electrocardiograma (ECG), está imbricada en el sustrato de muchas arritmias peligrosas que pueden producir muerte súbita cardíaca, en especial la taquicardia ventricular (TV) helicoidal, también conocida como Torsades de Pointes. Este fenómeno se conoce como síndrome del QT largo adquirido (SQTL). ^(2, 3)

La causas del SQTL suelen ser muy diversas pero las fundamentales están relacionadas con fármacos antiarrítmicos, hoy en día es tan grande y variada la lista de fármacos, que se ha desarrollado una página web que contiene información sobre los fármacos que lo producen (<http://www.longqt.org>). Estos fármacos se han clasificado en tres grupos de acuerdo con la evidencia clínica.

En el Grupo A se encuentran los que presentan evidencia clínica inobjetable de provocar QT largo/torsades, aceptados por organismos públicos reguladores. El Grupo B se destina para informes aislados de TV polimórficas sin evidencias sustanciales y el Grupo C para fármacos con informes dudosos. ^(4, 6)

En este momento debe plantearse el motivo de la presentación del caso, generalmente tiene que ver con su relevancia.

PRESENTACIÓN DE CASO

Se trata de un paciente varón de 43 años, con diagnóstico de una leucemia aguda no linfocítica, que ingresó en el servicio de Hematología del Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos. Recibió tratamiento con mitoxantrone vía parenteral en días previos, en el momento del examen presentaba una mielosupresión como efecto indeseable producido por el medicamento, por lo que llevaba tratamiento con ciprofloxacina. El paciente presentó un síncope, por lo que se realizó un ECG y se consultó con el servicio de Cardiología; dicho examen reveló un intervalo QTc de 576 ms –normal hasta 430 ms para este paciente– (Fig. 1). Los ECG de ingresos anteriores eran normales. El estudio cardiovascular del paciente fue normal, no obstante, la referencia anecdótica de que, previamente a este caso, se había producido una muerte súbita en un paciente que había recibido tratamiento con el mismo

citostático semanas antes, motivó la sospecha de una posible acción adversa del mitoxantrone.

El tratamiento empleado consistió en la retirada de otros fármacos prolongadores del QT, administración de sulfato de magnesio y mantenimiento de un adecuado balance hidromineral ácido básico.

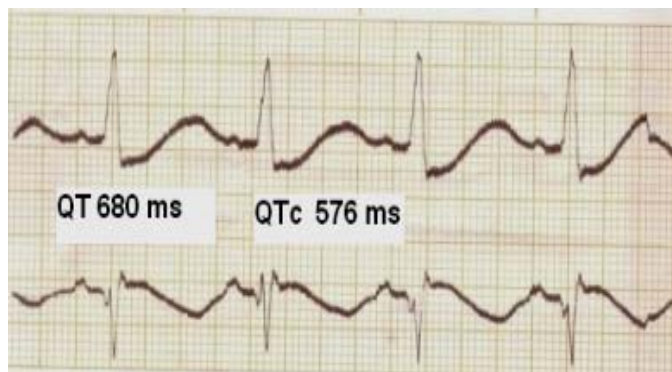


Figura.1 Intervalo QT prolongado.

DISCUSIÓN

La ocurrencia de prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes no es frecuente como efecto de fármacos que no sean antiarrítmicos clase IA, IC y III. La taquicardia helicoidal por fármacos es de alrededor de 1: 10 000 a 1: 100 000 expuestos. El problema radica en que $\frac{1}{3}$ de las drogas prolongadoras del QT se expenden a razón de 1 dosis diaria definida cada 1000 habitantes, con respecto a otras drogas no prolongadoras del QT que se expenden a razón de 0,1 dosis diaria por 1000 habitante. En nuestro medio se expenden diariamente cientos de dosis de azitromicina, ciprofloxacina, tioridacina, clasificadas como grupo de evidencia A. ⁽⁷⁾

Con respecto al mitoxantrone, está muy bien documentada su cardiotoxicidad como productor de ICC y arritmias cardíacas, por lo se infiere que puede tener potencial para prolongar el intervalo QT del ECG, pero no se encuentra en la lista de fármacos con evidencia tipo A, prolongadores del intervalo QT, ni se describe en la literatura el mecanismo por el cual se ha asociado a arritmias cardíacas.

El tiempo en que ocurre la repolarización miocárdica está determinado por dos corrientes rectificadoras de potasio, la IKs (lenta) y la IKr (rápida), en especial esta última, con un papel predominante en las células miocárdicas tipo M. Los diversos fármacos que prolongan el intervalo QT bloquean principalmente los canales IKr, al existir gran densidad de ellos en las células M no sólo prolongan el QT sino que producen una gran dispersión de la repolarización ventricular transparietal. Esto facilita la ocurrencia de posdespolarizaciones precoces, todos estos fenómenos componen el sustrato arritmogénico para la ocurrencia de taquicardias ventriculares helicoidales, expresadas clínicamente por síncope, confundidas otras veces con epilepsias tardías, o en el peor de los casos, se presentan como muerte súbita. No

en todos los pacientes expuestos al mismo fármaco ocurre la prolongación del QT, ni en todos los pacientes con QT prolongado ocurren arritmias cardíacas, el problema es un poco más complejo.^(8, 9)

Existe la teoría de la repolarización de reserva, pueden existir otros canales accesorios independientes de los IKs/IKr, que suplen las funciones de los canales principales y logran que se produzca una repolarización en tiempo normal o aceptable. Sin embargo, pueden existir mutaciones subclínicas en estos canales de reserva y no ser manifiestas en el ECG basal. Algunos autores plantean que 1: 500 habitantes presenta este fenómeno. El problema es más acentuado cuando falla la repolarización de reserva, ya sea por estar ausente genéticamente, estar disminuida la densidad de canales, o sus funciones son alteradas por otras causas. Otro aspecto importante es la interacción de fármacos con iguales propiedades y efectos sobre la repolarización ventricular; se puede producir prolongación de la vida media de estos medicamentos, competir por un mismo receptor, o potenciar sus acciones.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Existen defectos enzimáticos congénitos, asociado a grupos poblacionales raciales, aunque también pueden ser de tipo adquirido, sobre todo a nivel hepático. Estas enzimas intervienen en el metabolismo de los fármacos determinando la velocidad del metabolismo de estos, por ejemplo, el polimorfismo genético de las izoformas CYP2D6 o CYP2C del citocromo P450, puede determinar que existan personas que genéticamente se comporten como metabolisadores lentos. El metabolismo demorado puede estar inducido por modificaciones del funcionamiento de estas enzimas por diferentes fármacos u otras condiciones adquiridas; la mayoría de los fármacos prolongadores del QT son dosis dependiente, por lo que la interacción de varias drogas juega un papel crucial en su comportamiento. El

mitoxantrone es también hepatotóxico modifica las enzimas hepáticas y puede interferir en el metabolismo de otros medicamentos prolongando sus concentraciones y vida media.⁽¹³⁾

Existen otras condiciones no menos importantes que interviene en el funcionamiento de estos canales que casi siempre completan el escenario clínico, como los trastornos hidroelectrolíticos manifiestos o latentes, en especial la hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia u otros, como la isquemia aguda, bradicardia, cardiopatías estructurales, sepsis, fiebre, hipotermia o algún desorden metabólico.^(14, 15)

El diagnóstico de un SQTL es fácil, se hace con un ECG simplemente midiendo el intervalo QT, el cual debe ser corregido en dependencia a la frecuencia cardíaca. Puede decirse que muchos de los eventos fatales a consecuencia de un SQTL adquirido pueden ser evitados prestando un poco más de atención a la farmacocinética, efectos indeseables e interacciones de los fármacos empleados en la práctica clínica diaria, dándole la debida importancia al estado metabólico del paciente y teniendo presentes los trastornos hidroelectrolíticos que muchas veces son latentes, subclínicos o acumulativos. La mayoría de las veces, es la combinación de todos estos fenómenos el factor detonante de la tormenta arritmogénica.⁽¹⁶⁾

No sería práctico indicarle un ECG a cada paciente que se le indique un medicamento no antiarrítmico incluido en la lista de los prolongadores del intervalo QT, pues son cientos, imposibles de recordar todos y muy comunes, por lo que sólo recomendamos conocer adecuadamente las características de los fármacos que usamos frecuentemente en correspondencia con la especialidad, individualizar cada paciente independientemente de los diferentes protocolos de tratamiento y obrar siempre con un buen juicio clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colectivo de autores. Formulario Nacional de Medicamentos. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p 203.
2. Muñoz Castellano J. Síndrome de QT largo y Torsade de Pointes. Emergencias. 2004; 16:85-92.
3. Naumova AK, Guicheney P, Imboden M. Long-QT Syndrome. NEJM. 2007. 356: 1680-1680.
4. Sergio J. El síndrome del intervalo QT prolongado desde el punto de vista de un cardiólogo. Rev Arg Cardiol. 2004; 72:474-480.
5. Christian H, Javier A. Opezzo. W, Carlos A. Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo. Rev arg cardiol. 2004; 72:474-480.
6. Roden DM. Drug induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med. 2004; 350 (10): 1013-22.
7. Chiang C. Congenital and acquired long QT syndrome. Current concepts and management. Cardiol Rev. 2004; 12 (4): 222-34.
8. Rossenbacker T, Silvia G. Nuevas perspectivas en el síndrome de QT largo. Rev Esp Cardiol. 2007; 60: 675 – 682.
9. Antzelevitch C. Molecular biology and cellular mechanisms of Brugada and long QT syndromes in infants and young children. J Electrocardiol. 2001; 34 Suppl: 177-81.
10. Moreno J, Warren M, Jalife J. Corrientes iónicas y dinámica de la fibrilación ventricular Rev Esp Cardiol. 2004; 57: 69 – 79.

11. Gómez-Gómez M, Danglot Banck C, Santamaría-Díaz H. Síndrome de QT largo en pediatría. *Rev Mexicana de Pediatría*. 2008; 75(3): 121-131
12. Contreras Eduardo, Gómez JE, Sandra X, Zuluaga M. Síndrome de QT largo. *Rev Colomb Cardiol*. 2008; 15: 12-17.
13. Brignole M. Guías de Práctica Clínica sobre el manejo (diagnóstico y tratamiento) del síncope. Actualización 2004. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58(2):175-93.
14. Jiménez Candil J, Martín Luengo C. Intervalo QT e isquemia miocárdica aguda: viejas promesas, nuevas evidencias. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61: 561 – 563.
15. Gadaleta F, Llois S, Sinisi V, Quiles J, Avanzas P, Kaski JC. Prolongación del intervalo QT corregido: nuevo predictor de riesgo cardiovascular en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61: 572 – 578.
16. Borchert D. Long and short QT syndrome. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2006; 17(4): 205-10.