

CARDIOTOXICIDAD POR ANTIMONIALES¹

ANTIMONIALS CARDIOTOXICITY

² Lina Fernanda Gamboa Latorre.

³ Javier Alexander Becerra Mateus.

Resumen

Las políticas de vigilancia epidemiológica en Colombia han hecho énfasis en el diagnóstico y el tratamiento oportuno de la leishmaniasis en cualquiera de sus formas (visceral, cutánea o mucocutánea), sin embargo, no existe control sobre las reacciones adversas que pueden presentar los pacientes medicados con los antimoniales pentavalentes, fármacos usados en el país para tratar esta enfermedad tropical. A pesar de ser medicamentos empleados durante décadas, sus mecanismos de acción no están del todo establecidos y en parte tampoco sus reacciones adversas, sin embargo, es de suma importancia prevenirlas y saber como actuar en caso de presentarse. El caso reportado muestra como reacción adversa cardiotoxicidad secundaria a tratamiento con estibogluconato de sodio en una paciente con diagnóstico de leishmaniasis cutánea, asociado a hipokalemia; en una cuidadosa comparación con casos reportados y estudios epidemiológicos se puede establecer una asociación de antimoniales y síndrome de QT largo como primer paso de la cascada letal de cardiotoxicidad.

Palabras clave: Cardiotoxicidad, Estibogluconato de sodio, Leishmaniasis, Síndrome de QT largo.

Abstract

Surveillance policies in Colombia have emphasized diagnosis and timely treatment of leishmaniasis in any of its forms (visceral, cutaneous or mucocutaneous), however there is no control on adverse reactions that may occur in patients taking pentavalent antimonials, drugs used in the country to try this tropical disease. Despite being drugs used for decades, their action mechanisms are not fully established and neither their adverse reactions, all the same, it is extremely important to prevent them and know what to do if it presents. The reported case shows as adverse reaction, secondary cardiotoxicity to sodium stibogluconate treatment in a patient with diagnosis of cutaneous leishmaniasis associated with hypokalemia, in close comparison with case reports and epidemiological studies it can be set an association of antimony and long QT syndrome as the first step of the cascade lethal cardiotoxicity.

Keywords: Cardiotoxicity, sodium stibogluconate, Leishmaniasis, long QT syndrome.

Recibido el 11/07/2012

Aprobado 22/11/2012

1 Estudio de caso

2. Médica Cirujana, Universidad Nacional De Colombia. Docente de Anatomía Universidad Manuela Beltrán. linagamboa@gmail.com

3. Médico Cirujano. Universidad Nacional de Colombia. javierbecerramateus@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Durante décadas los antimoniales pentavalentes han sido el tratamiento de elección en casos de leishmaniasis, entre estos encontramos el estibogluconato de sodio. Se ha descrito que este fármaco afecta los amastigotes de leishmania, suprimiendo los procesos de glucólisis y el metabolismo de los ácidos grasos, sin embargo no se ha señalado cómo ocasiona su destrucción. Contrario a lo que ocurre con los antimoniales trivalentes, tiene dos fases de eliminación que se realizan por vía renal: la primera con una duración de 2 horas y la segunda con una duración entre 33 y 76 horas; se sospecha que esta fase de eliminación prolongada puede inducir la conversión del antimonial pentavalente a una forma trivalente la cual ocasionaría mayor toxicidad en el organismo (1) (2). Los cambios electrocardiográficos que se pueden presentar por su uso incluyen: prolongación del segmento QT, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, torsión de puntas y fibrilación ventricular (3). Éstas se pueden presentar a cualquier edad y en cualquier género, sin embargo, existe una predisposición genética en pacientes que presentan alteraciones en el segmento QT que permitiría con más facilidad la aparición de estos cambios (4) (5) (6).

A continuación se presenta un caso de cardiotoxicidad secundaria a tratamiento con estibogluconato de sodio.

Presentación del caso

Se trata de una paciente femenina de 75 años, con diagnóstico de leishmaniasis cutánea, y antecedente de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 20 mg cada 12 horas. Previo al tratamiento se solicita electrocardiograma el cual presenta ritmo sinusal y un segmento QT corregido (QTc) de 390 mseg (Figura 1), además pruebas de función renal y hepáticas dentro de parámetros normales.

Se inicia esquema antimonial con estibogluconato de sodio a una dosis de 20 mg/Kg diarios, el cual se administraría por 20 días, como corresponde en el tratamiento para leishmaniasis cutánea (7).

La paciente en el décimo día de tratamiento consulta por presentar astenia, adinamia y mialgias ocasionales; al examen físico no se encuentran alteraciones, se solicita electrocardiograma de control donde se mide un intervalo QTc de 410 mseg (Figura 2).

La paciente reconsulta al día 15 de tratamiento, por presentar un episodio sincopal sin deterioro cognoscitivo posterior, al examen físico presenta TA: 110/80 mmHg, ruidos cardíacos arrítmicos, sin otras alteraciones. Se evidencia en el electrocardiograma salvos de taquicardia ventricular polimórfica con un QTc prolongado en 560 mseg (Figura 3).



FIGURA 1. Electrocardiograma normal con derivaciones V1, V2, V3, AVL, AVF Y AVR, que evidencia ritmo sinusal, frecuencia cardíaca en 70 latidos/minuto, con intervalos QTc en 390 mseg, QRS en 80 mseg y PR en 160 mseg.

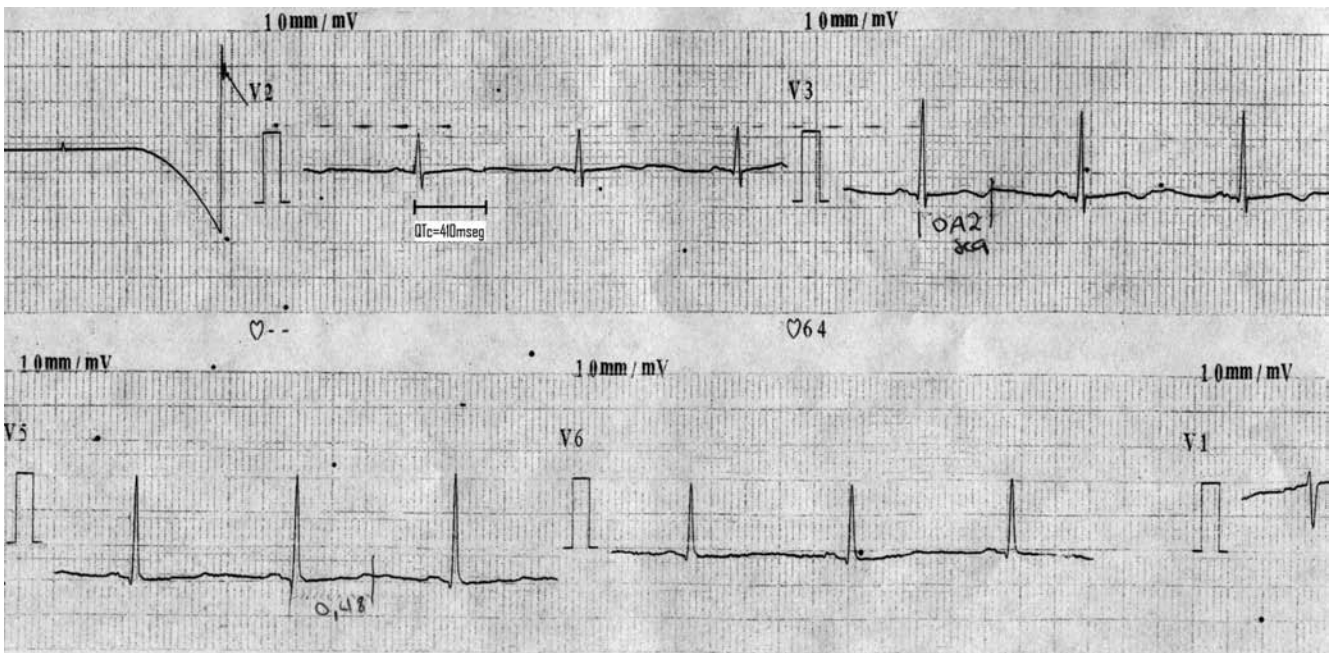


FIGURA 2. Electrocardiograma anormal con derivaciones V2, V3 y V6 que evidencia ritmo sinusal, frecuencia cardiaca en 64 latidos/minuto, con intervalos QTc en 410 mseg (alargado con respecto al electrocardiograma de inicio), QRS en 80 mseg y PR en 160 mseg. Presenta además ondas U aumentadas que sugieren hipocalcemia.

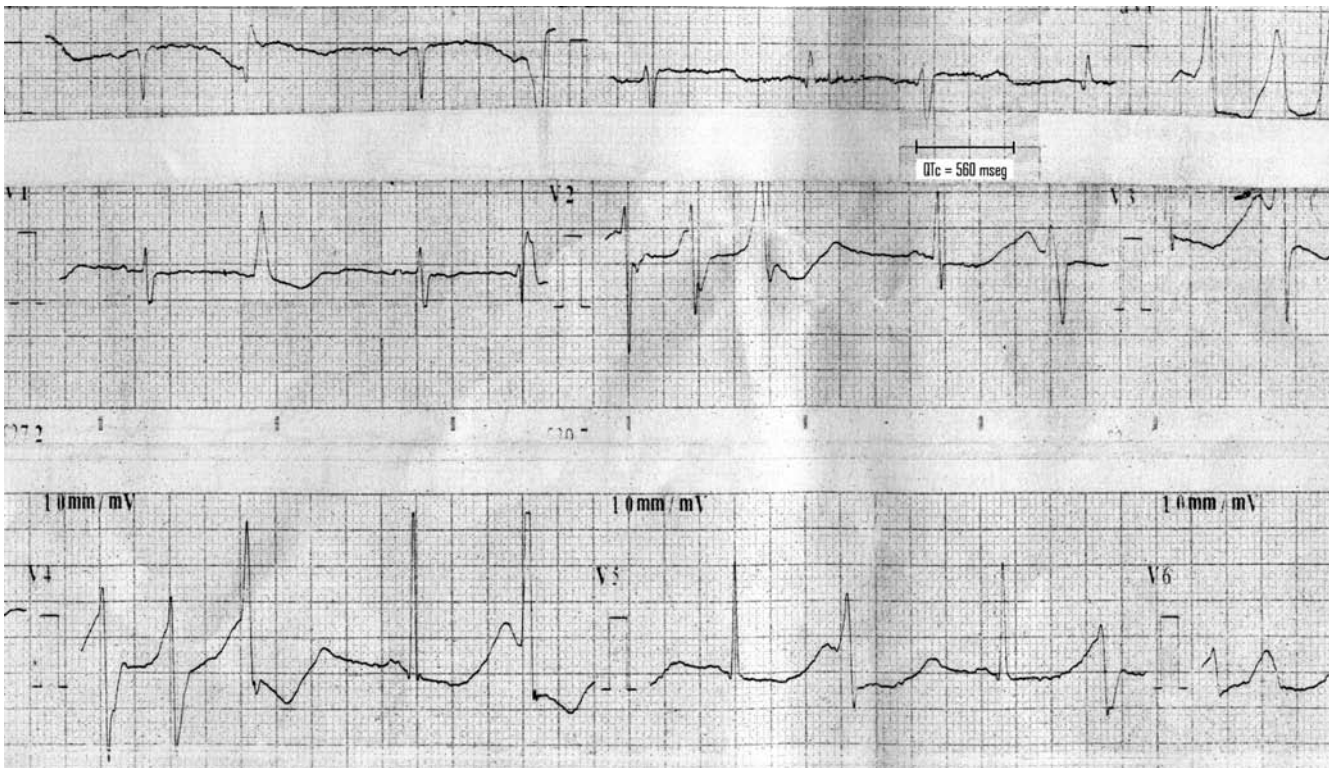


FIGURA 3. Electrocardiograma incompleto, anormal, que evidencia intervalos QTc en 560 mseg, QRS en 80 mseg y PR en 160 mseg. Presenta ondas U gigantes asociadas a la hipocalcemia. En las derivaciones V2 y V4 se aprecian salvos de taquicardia ventricular polimórfica que caen sobre la zona vulnerable de T. Además se evidencian ondas T aplanadas con depresión cóncava del segmento ST.

Se suspende medicación antimonial, se valoran electrolitos: K 1,84 mEq/L disminuido, Na 142,6 meq/L normal. Se coloca catéter venoso central para reposición potásica: 100 cc de solución salina al 0.9% mas 40 mEq de cloruro de potasio y 16.2 mEq sulfato de magnesio para pasar en 1 hora por catéter central, continuando 100 cc de solución salina al 0.9% mas 80 mEq de cloruro de potasio y 32.4 mEq ampollas de sulfato de magnesio en 24 horas.

Al tercer día de evolución los paraclínicos de control evidencian potasio sérico en valores de 2.72 meq/L; el electrocardiograma de control evidencia un marcapasos aberrante y taquicardia ventricular no sostenida (Figura 4 y 5).

En los siguientes días el potasio disminuye a 2.62 mEq/L, el monitor evidencia taquicardia ventricular con posterior torsión de puntas y en pocos minutos entra en paro cardiorespiratorio por lo cual se realiza reanimación, siendo exitosa, durante la misma se administra amiodarona 300 mg más 500 cc de dextrosa en agua destilada al 10% en infusión rápida.

Se solicitan enzimas cardíacas, transaminasas y azoados con resultados normales. Posterior a la reanimación se continúa reposición de potasio y magnesio, goteo con amiodarona 150 mg en 500 cc de dextrosa en agua destilada al 10% para 20 min.

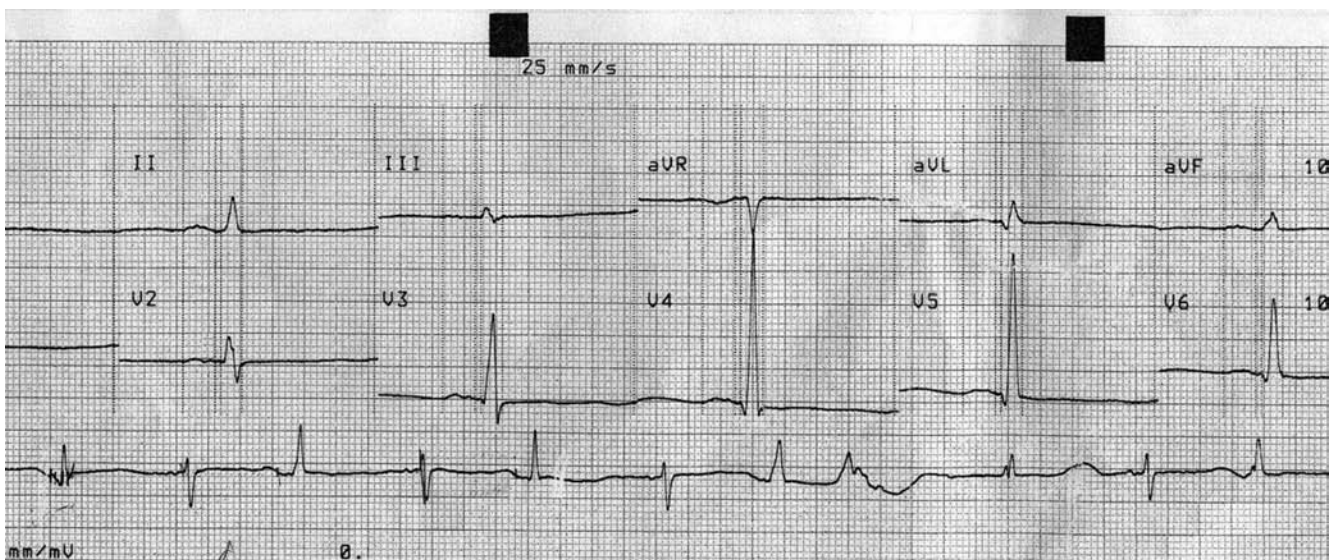


FIGURA 4. Electrocardiograma incompleto, anormal, que evidencia intervalos QTc en 520 mseg, QRS en 110 mseg y PR en 240 mseg. Presenta ondas U gigantes asociadas a la hipocalemia. Se aprecia marcapasos aberrante y extrasístoles ventriculares que caen en la zona vulnerable de T.

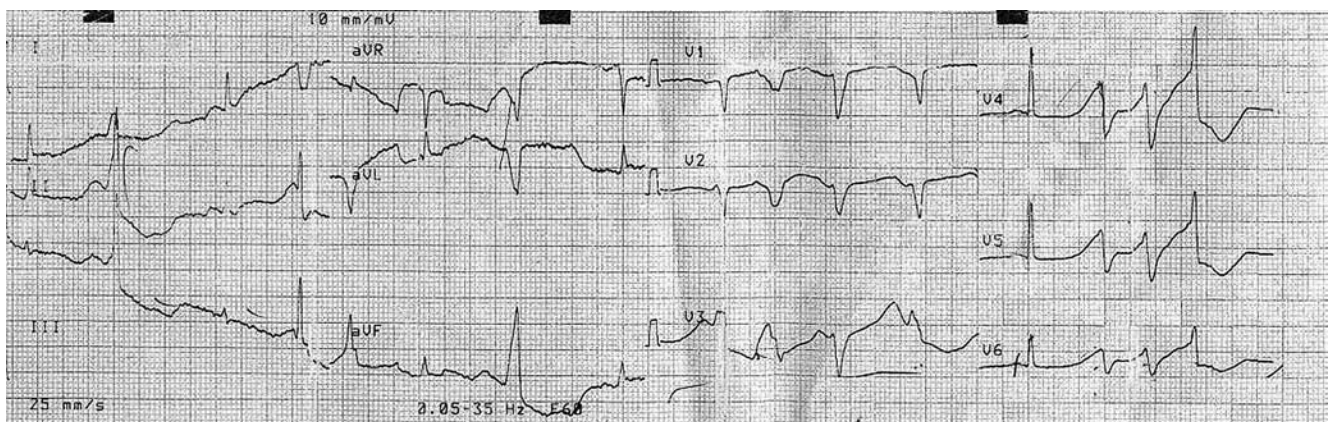


FIGURA 5. Electrocardiograma anormal, que evidencia en derivaciones de V4 a V6 paroxismo de taquicardia ventricular polimórfica. Ondas T aplanadas con depresión cóncava del segmento ST.

En los días siguientes la paciente evoluciona favorablemente, se suspenden los medicamentos mencionados, continuando suministro de potasio y magnesio. Los niveles de potasio de control aumentan progresivamente hasta un valor de 3.43 mEq/L, el electrocardiograma muestra ritmo sinusal con QTc=413 mseg dentro de límites normales; las pruebas de función renal y hepática no presentan alteraciones.

Al dar de alta se toma electrocardiograma que reporta normalidad; electrolitos de control se encuentran dentro de límites normales. No presenta cambios en la cita de control mensual.

En este caso se realizó el test de Naranjo para evaluar la relación entre medicamento y el evento adverso, encontrando un puntaje de 8 lo cual evidencia que es muy probable esta relación causal. (8)

DISCUSIÓN

La cardiotoxicidad secundaria al uso de antimoniales debe tenerse muy presente antes de iniciar un tratamiento antileishmaniásico, debido a que puede ser fatal, pero aun así, evitable (9). Es pertinente hacer énfasis en la valoración individual de cada paciente para determinar un riesgo y por lo tanto proceder con el tratamiento de manera segura. Como se mencionó previamente, la leishmaniasis es endémica en zonas tropicales y rurales en donde por lo general el acceso a un servicio oportuno de salud es difícil. Con anticipación, además de la realización de examen físico completo y determinación de otras comorbilidades junto con los tratamientos recibidos, es fundamental indagar antecedentes de enfermedad cardíaca, palpitaciones, síncope, revisar minuciosamente electrocardiogramas previos en la historia clínica o antecedentes de mortalidad cardíaca o súbita familiar, con el fin de determinar si estamos ante un caso de síndrome de QT largo u otras cardiopatías. En lo posible se deben tomar electrocardiogramas semanales y estudios de electrolitos con el fin de evidenciar trastornos en la conducción cardíaca del tipo de síndrome de QT largo o alguna alteración electrolítica (10).

En Suiza, un amplio estudio de la población general, determinó cuáles son las medicaciones inductoras de síndrome de QT largo (SQTL) (11). Estableciendo que los antimoniales hacen parte de este grupo de medicamentos conocidos como inductores de SQTL. En este caso se evidenció la progresión del aumento del intervalo QT, el cual es el primer paso de la cascada de eventos que llevan a la cardiotoxicidad (Figura 6).

En esta hipótesis propuesta de cascada de letalidad, el factor de peor pronóstico es la aparición de torsión de puntas; se calcula que su incidencia es 4 por 100.000 habitantes, con una sobrevida de 20% (12).

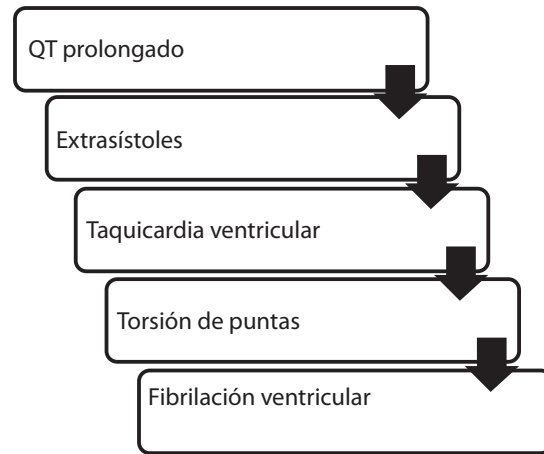


FIGURA 6. Cascada de letalidad

Por lo tanto, la duración del intervalo QT es el mejor marcador clínico para evaluar el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, considerándose los cambios en la duración y la morfología de la onda T.

La causa del SQTL se atribuye a mutaciones en los genes transmembrana de los canales de potasio, por lo que autores han propuesto el uso profiláctico de potasio. El gen más estudiado es el que codifica el canal human-ERG, que interviene en la repolarización cardíaca. Recordando brevemente, la repolarización ventricular ocurre por la salida de potasio por dos corrientes: una lenta y una rápida. En el caso del estibogluconato, al parecer, se produce una alteración en este gen ocasionando un bloqueo en la corriente rápida que permite la acumulación de potasio dentro del miocito, con ello la repolarización se prolonga y la acción ventricular potencia la amplitud, ésto se refleja en el aumento de la duración del QT; la despolarización que sobreviene demora en aparecer, si ésto se da repetidamente y con suficiente magnitud puede provocar arritmia ventricular.

Al considerar que la acumulación de potasio dentro del miocito ocasiona una disminución extracelular de éste, se concluye un aumento en el riesgo de aparición de arritmia cardíaca. Sin embargo otros autores explican que la hipocalcemia puede ser ocasionada por una tubulopatía aguda transitoria por compromiso del túbulo distal y de los túbulos colectores de la nefrona pero deben realizarse más estudios que puedan explicar cualquiera de estas dos teorías (13).

Conviene afirmar que es pertinente la constante reposición de potasio, incluso al iniciar el tratamiento para evitar un círculo vicioso de cardiotoxicidad-hipocalcemia. Otros autores apoyan el uso de corticoides para disminuir la prolongación del segmento QT, aunque no se conoce la causa por lo cual se debe confirmar esta hipótesis con otros estudios (14).

En conclusión, para la aplicación de este tratamiento en cualquier región, se deben tener los medios suficientes para identificar paraclínicamente el riesgo y las reacciones cardiotóxicas secundarias a su uso. Se recomienda suspender de forma inmediata la administración del fármaco en caso de presentarse alguna de las reacciones adversas e iniciar inmediatamente la reposición del potasio para evitar las complicaciones que se originan por su déficit.

AGRADECIMIENTOS: al doctor Hernando Matiz por la lectura e interpretación de los electrocardiogramas.

CONFLICTO DE INTERÉS: los autores no reportan conflicto de interés en este artículo.

REFERENCIAS

1. Hardman J, Lee L, Goodman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ma ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana editores; 2001: 1128 -1129.
2. Baranwal A, Mandal R, Singh R, Singhi S. Sodium stibogluconate and polymorphic ventricular tachycardia. *Ind J Pediat.* 2005; 72: e45 – e 47.
3. Sundar S, Sinha P, Agrawal N. A cluster of cases of severe cardiotoxicity among kala-azar patients treated with a high-osmolarity lot of Sodium Antimony Gluconate. *Am J Trop Med Hyg.* 1998; 59(1): 139 – 43.
4. Vásquez L, Scorza J. Toxicidad y efectos inesperados de los agentes antileishmaniasicos. *Rev Talleres.* 1996; 6: 74 – 85.
5. Islam Q, Habib A, Azad A, Ahasan H, Siddiqui M, Hossain A. Clinical and infective outcome of parasitologically confirmed Kala-azar patients treated with sodium antimony gluconate. *J Med.* 2010; 11: 12-16.
6. Ortega-Carciner J, Alcázar R, De la Torre M, Benezet J. Pentavalent antimonial-induced torsade de pointes. *J Electrocar.* 1997; 30: 143 – 45.
7. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. Ministerio de la Protección Social. 2007; 3: 197 - 201.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther.* 1981; 30: 239-45.
9. Rijal S, Chappuis F, Singh R, Boelaert M, Loutan L, Koirala S. Sodium stibogluconate cardiotoxicity and safety of generics. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 2003; 97: 597 – 98.
10. Wise E, Armstrong M, Watson J, Lockwood D. Monitoring Toxicity Associated with Parenteral Sodium Stibogluconate in the Day-Case Management of Returned Travellers with New World Cutaneous Leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 sept [cited sept 26 2012]; 6(9). Corrected and republished from: 2012 June; 6(6): e1688. Available from: <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001688>.
11. Abriel H, Schläpfe J, Keller D, Gavillet B, Buclin T, Biollaz J, Stoller L, Kappenberger R. Molecular and clinical determinants of drug-induced long QT syndrome: an iatrogenic channelopathy. *Swiss Med Week.* 2004; 134: 685 – 94.
12. Cubeddu L. Iatrogenic QT Abnormalities and Fatal Arrhythmias: Mechanisms and Clinical Significance. *Curr Cardiol.* 2009; 5: 166-76.
13. Castelló T, Echánove I, Atienza F, Cuesta G. Torsade de pointes durante el tratamiento de la leishmaniasis con antimonio de meglumina. *Rev Esp Cardio.* 1999; 52: 533-35.
14. Brostoff J, Lockwood D. Glucocorticoids as a novel approach to the treatment of disabling side effects of sodium stibogluconate. *J Clin Pharm Ther.* 2012; 37: 122–23.