

Taquicardia ventricular y QT largo asociados a la administración de claritromicina en un paciente afectado de infección por el VIH

Nuria Vallejo Camazón*, Dolors Rodríguez Pardo, Antonio Sánchez Hidalgo*, María Pilar Tornos Mas, Esteban Ribera y Jordi Soler Soler

Servicios de Enfermedades Infecciosas y *Cardiología. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona.

Se conoce que la prolongación del intervalo QT está asociada con un alto riesgo a desarrollar arritmias ventriculares, frecuentemente taquicardias ventriculares polimórficas tipo *torsade de pointes* (TdP), aunque también de tipo monomórfico. Se han descrito formas primarias y secundarias, siendo éstas las más frecuentes. Por otra parte, existe relación entre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y una mayor incidencia de miocardiopatía dilatada. El grado de inmunodeficiencia parece influir tanto sobre la incidencia como sobre la gravedad de la cardiopatía. Se ha descrito una mayor prevalencia de QT largo entre pacientes hospitalizados positivos para el VIH, lo que podría estar en relación con diferentes tratamientos administrados, o asociado a una forma adquirida propia de este grupo de pacientes. Describimos un caso de prolongación del intervalo QT con inducción de arritmia ventricular en un paciente VIH positivo tras iniciar tratamiento con claritromicina y cotrimoxazol por vía intravenosa.

Palabras clave: QT largo. VIH. Claritromicina. Taquiarritmias ventriculares. Torsade de pointes.

Ventricular Tachycardia and Long QT Associated with Clarithromycin Administration in a Patient with HIV Infection

Prolongation of the QT interval is associated with a high risk of serious ventricular tachyarrhythmias, usually *torsade de pointes* (TdP) polymorphic ventricular tachycardia, although monomorphic ventricular tachycardia may also develop. Both congenital and acquired forms have been reported, acquired forms being much more prevalent. An association between human immunodeficiency virus (HIV) infection and a higher rate of dilated cardiomyopathy has also been recognized. The severity of immunodeficiency seems to influence both the incidence and severity of cardiomyopathy. A higher prevalence of QT prolongation has been reported among hospitalized HIV-positive patients with HIV infection, possibly related to drugs prescribed for such patients or to an acquired form of long QT syndrome arising from HIV infection. We report a case of QT prolongation and development of ventricular arrhythmia in one HIV patient that started with intravenous clarithromycin and cotrimoxazole therapy.

Key words: Long QT. HIV. Clarithromycin. Ventricular tachyarrhythmias. Torsade de pointes.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 30 años en programa de deshabituación con metadona, serología para el virus de la hepatitis C positiva sin descompensaciones previas y positivo para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que nunca ha seguido tratamiento antirretroviral ni profilaxis con cotrimoxazol. En el momento del ingreso presentaba carga viral de 90.000 copias ARN/ml y tasa de linfocitos CD4+ de 36. Ingresó por

un cuadro de 10 días de evolución de tos, expectoración mucopurulenta, dolor torácico de características pleuríticas, fiebre y disnea. En la radiografía de tórax se evidenció un patrón alveolar bibasal compatible con neumonía bilateral. Analíticamente destacaban gasometría arterial (FiO₂: 50%) pO₂: 87 mmHg; pCO₂: 29,5 mmHg; pH: 7,46; leucocitos totales: 9,1 10⁹/l con 7% de neutrófilos no segmentados; hemoglobina: 7,3 g/dl; hematocrito: 21%; VCM: 85 fl; creatinina: 2,4 mg/dl; sodio: 129 mEq/l, y potasio: 5,0 mEq/l. El ECG evidenciaba ritmo sinusal con una frecuencia de 100 lat/min con eje QRS a 60° y QT corregido (QTc) de 0,35 s. Se transfundieron dos concentrados de hematíes, se procedió a corrección de la insuficiencia renal y la hiponatremia con reposición hídrica y se inició tratamiento antibiótico i.v. con cefepime (2 g/8 h), claritromicina (500 mg/12 h) y cotri-

Correspondencia: Dra. N. Vallejo Camazón.
Servicio de Cardiología. Hospital Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: nvallejo73@mixmail.com

Recibido el 6 de agosto de 2001.
Aceptado para su publicación el 18 de diciembre de 2002.

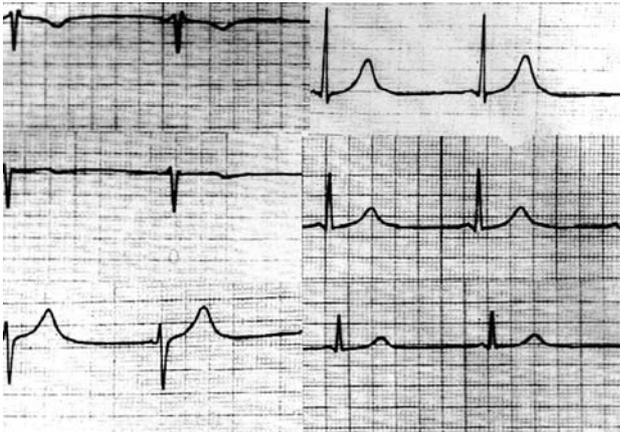


Fig. 1. Alargamiento del intervalo QT (QT/QTc = 0,4 s/0,37 s) en nuestro paciente al inicio del tratamiento con claritromicina y cotrimoxazol.

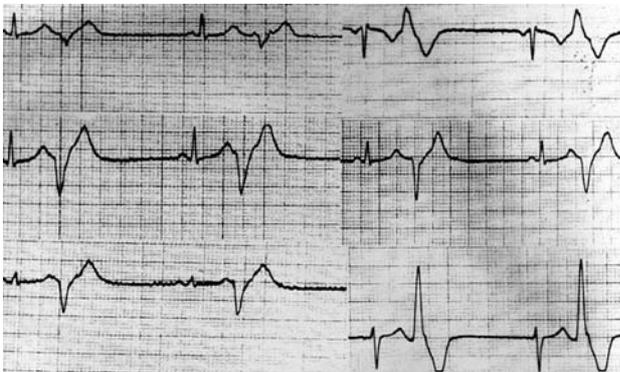


Fig. 2. Bigeminismo ventricular con intervalo QT alargado (QTc 0,58 s para frecuencia cardíaca de 35 lat/min) a las 48 h del inicio del tratamiento antibiótico.

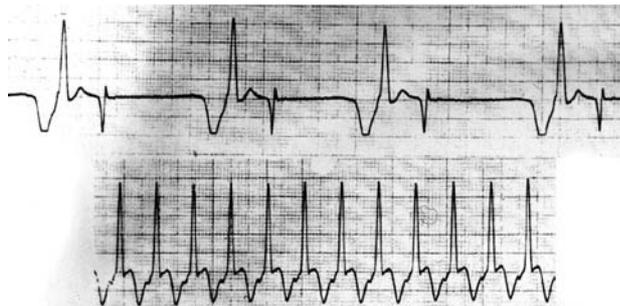


Fig. 3. Extrasistolia ventricular en forma de bigeminismo ventricular y taquicardia ventricular monomorfa con la misma morfología de la extrasistolia en V2 en nuestro paciente.

moxazol (trimetoprim 240 mg + sulfametoxazol 1.200 mg/6 h). A las 48 h del ingreso el paciente presentó alargamiento del QT (QTc 0,58 s) (fig. 1) con trastorno del ritmo cardíaco en forma de bigeminismo ventricular (fig. 2) y frecuencia cardíaca de 35 lat/min bien tolerado hemodinámicamente. Veinticuatro horas después presentó episodio autolimitado de taquicardia

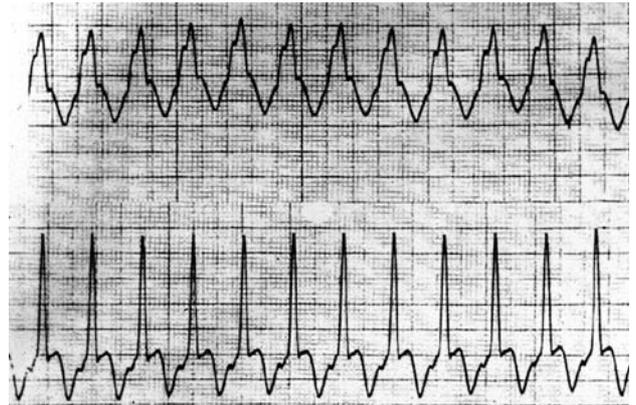


Fig. 4. TV monomorfa con morfología de BRDHH documentada en V1 y V2 a las 72 h del ingreso e inicio de tratamiento antibiótico con claritromicina y cotrimoxazol.

ventricular monomórfica¹ documentada en dos derivaciones (V1 y V2) con morfología de bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH) y QRS de 0,16 ms a una frecuencia de 150 por min (figs. 3 y 4). Se suspendió la perfusión de claritromicina y cotrimoxazol continuando el tratamiento con cefepime i.v. La curva de enzimas miocárdicas (CK, CK-masa y mioglobina) fue negativa. El ecocardiograma objetivó un ventrículo izquierdo ligeramente dilatado (diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo de 62 mm y telesistólico de 48 mm) con función global ligeramente deprimida (FA 23%). Tras la retirada de la claritromicina y el cotrimoxazol no se registraron nuevos episodios de taquicardia ventricular, aunque persistió el QT alargado hasta el cuarto día, cuando quedó normalizado (QTc 0,36 s).

DISCUSIÓN

En el caso de nuestro paciente el ECG en el momento del ingreso ponía de manifiesto un QT normal y no existía historia personal previa de síncope ni de muerte súbita en la familia, descartando así causas congénitas de QT largo. Los trastornos electrolíticos, la anemia y la insuficiencia renal se habían corregido en el momento de la aparición de la arritmia, con lo que como posibles causas de QT largo en nuestro paciente se han de considerar las relacionadas con el propio VIH y las relacionadas con los fármacos administrados.

Se ha comunicado una mayor prevalencia de QT largo entre pacientes hospitalizados afectados de infección por el VIH respecto al resto de pacientes. Una vez descartado el tratamiento con fármacos potencialmente causantes de QT largo, se conjetura la posibilidad de la existencia de una forma adquirida del síndrome de QT largo asociado al VIH, cuyo mecanismo causal podría ser una miocarditis, una cardiomiopatía subclínica por el VIH o una neuropatía autonómica

por el propio virus. No existen estudios que correlacionen la duración del QT con el estadio de la enfermedad por el VIH²⁻⁴.

Se ha notificado la aparición de QT largo en relación con diferentes fármacos, entre los que destacan los antiarrítmicos de las clases I_a y III, psicotrópicos, antihistamínicos, antifúngicos, y diversos agentes antimicrobianos como la pentamidina i.v., cloroquina, amantadina, eritromicina y cotrimoxazol. Respecto al cotrimoxazol se han descrito numerosos efectos secundarios, la mayoría de los cuales afectan a la piel, los sistemas hematopoyético y gastrointestinal y el riñón. Se ha descrito la toxicidad cardíaca en forma de aparición de QT largo y *torsades de pointes* en una paciente tras la administración oral de un comprimido de cotrimoxazol (160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol)⁵. Se atribuye a una reacción idiosincrásica similar a la inducida en pacientes tratados con quinidina. El hecho de que en nuestro paciente la arritmia apareciera a las 72 h de tratamiento descarta este mecanismo. En un estudio prospectivo, no aleatorizado, se comparó la incidencia de alargamiento del QT y arritmias ventriculares en pacientes con VIH tratados con pentamidina (16 pacientes) o con cotrimoxazol (11 pacientes) i.v. En el grupo tratado con cotrimoxazol no se observaron diferencias en la duración del QT entre la fase previa al tratamiento y durante el mismo. Los resultados de este estudio tampoco indican un aumento de extrasístoles ventriculares, taquicardias ventriculares no sostenidas o sostenidas asociadas al tratamiento con cotrimoxazol en pacientes con VIH⁶.

En cuanto a los macrólidos, ha sido ampliamente descrita la aparición de QT largo y arritmias ventriculares en pacientes tratados con eritromicina. Los mecanismos implicados son similares a los antiarrítmicos clase I_a y III. La eritromicina produce una inhibición del canal de corriente rápida de potasio (I_{Kr}) en el miocito impidiendo la salida de potasio en los miocitos del miocardio ventricular y prolonga el potencial de acción transmembrana (PAT) en las fibras de Purkinje, retrasando así la repolarización y produciendo de esta manera alargamiento del QTc^{7,8}. La aparición de estos efectos se hallan influidos por la velocidad de infusión del fármaco, lo que indica una relación con su concentración plasmática. Por ello se aconseja que sea administrado muy lentamente^{8,9}. Otros macrólidos como la roxitromicina y la azitromicina parecen ser menos arritmogénicos en estudios comparativos *in vitro*¹⁰.

En el caso de nuestro paciente el macrólido utilizado fue la claritromicina. Se han notificado los casos de dos pacientes que desarrollaron prolongación del QT y *torsades de pointes* tras la administración de claritromicina¹¹. En España este hecho no ha sido notificado con anterioridad. Dado que la estructura de la claritromicina es similar a la de la eritromicina, las propiedades arritmogénicas son similares, siendo su metabolito activo

14(R)-hidroxi-claritromicina el que actúa en el I_{Kr}, prolongando el intervalo QT¹¹. La existencia de anomalías cardíacas favorecería la aparición de arritmias¹², y lo mismo acontece con la existencia de alteraciones hepáticas, dado que el metabolismo del fármaco es principalmente hepático y sólo en un 20% se elimina por el riñón. En nuestro paciente la clara relación temporal de la prolongación del intervalo QTc y la inducción de la arritmia a las 48 h del inicio del tratamiento, el desarrollo de la taquicardia ventrícula justo tras finalizar la última dosis administrada y la normalización progresiva del ECG tras la retirada del mismo hacen pensar en dicho fármaco como el factor desencadenante. No se han identificado arritmias ventriculares en pacientes tratados con cefepime.

CONCLUSIONES

Los pacientes VIH positivos pueden presentar alargamiento del intervalo QT y arritmias ventriculares. Es posible que se deba a la propia infección por el virus y se vea potenciado por la acción de distintos fármacos que actuarían como desencadenantes del trastorno. Al retirar el agente causal (claritromicina en nuestro caso), la duración del QT revierte a su estado inicial. En función de estas observaciones recomendamos un seguimiento electrocardiográfico y corrección de los trastornos electrolíticos en pacientes afectados de infección por el VIH a los que se decida tratar con fármacos que puedan provocar la prolongación del intervalo QT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shimizu H, Ohnishi Y, Inoue T, Yokoyama M. QT and JT dispersion in patients with monomorphic or polymorphic ventricular tachycardia /ventricular fibrillation. J Electrocardiol 2001;34:119-25.
2. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. N Engl J Med 1998;339:1093-9.
3. Kocheril AG, Bokhari SA, Batsford WP, Sinusas AJ. Long QTc and torsades de pointes in human immunodeficiency virus disease. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20:2810-6.
4. Villa A, Foresti V, Confalonieri F. Autonomic neuropathy and prolongation of QT interval in human immunodeficiency virus infection. Clin Auton Res 1995;5:48-52.
5. López JA, Harold JG, Rosenthal MC, Oseran DS, Schapira JN, Peter T. QT prolongation and *torsades de pointes* after administration of trimethoprim-sulfamethoxazole. Am J Cardiol 1987;59:376-7.
6. Girgis I, Gualberti J, Langan L, Malek S, Mustaciolo V, Costantino T, et al. A prospective study of the effect of i.v. pentamidine therapy on ventricular arrhythmias and QTc prolongation in HIV-infected patients. Chest 1997;112:646-53.
7. Tan HL, Hou CJ, Lauer MR, Sung RJ. Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and *torsade de pointes*. Ann Intern Med 1995;122:701-14.

8. Brandriss MW, Richardson WS, Barold SS. Erythromycin-induced QT prolongation and polymorphic ventricular tachycardia (*torsades de pointes*): case report and review. *Clin Infect Dis* 1994;18:995-8.
9. Haefeli WE, Schoenenberger RA, Weiss P, Ritz R. Possible risk for cardiac arrhythmia related to intravenous erythromycin. *Intensive Care Med* 1992;18:469-73.
10. Ohtani H, Taninaka C, Hanada E, Kotaki H, Sato H, Sawada Y, et al. Comparative pharmacodynamic analysis of Q-T interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;40:2630-7.
11. Lee KL, Jim MH, Tang SC, Tai YT. QT prolongation and *torsades de pointes* associated with clarithromycin. *Am J Med* 1998;104:395-6.
12. Aguilera B, Suárez Mier MP, Morentin B. Miocardiopatía arritmogénica como causa de muerte súbita en España. Presentación de 21 casos. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:656-62.