

# Torsade de pointes durante el tratamiento de la leishmaniasis con antimonio de meglumina

María Teresa Castelló Viguer, Ildefonso Echánove Errazti, Francisco Ridocci Soriano, Esther Esteban Esteban, Felipe Atienza Fernández y Gemma Cuesta Estellés\*

Servicios de Cardiología y \*Nefrología. Hospital General Universitario. Valencia.

*antimoniales / arritmias / hipocaliemia / leishmaniasis / muerte súbita / reacciones adversas a medicamentos / taquicardia ventricular*

Los antimoniales son el tratamiento de elección de la leishmaniasis en todas sus formas. En España el fármaco disponible es el antimonio de meglumina. Por lo general es bien tolerado aunque con frecuencia produce alteraciones de la repolarización ventricular. La *torsade de pointes* es una arritmia poco frecuente en pacientes sometidos a este tratamiento, pero se han descrito casos de muerte súbita, presumiblemente por arritmias ventriculares. Presentamos un caso de *torsade de pointes* tras tratamiento con antimoniales, destacando su asociación con una hipopotasemia severa, probablemente debida a una tubulopatía aguda transitoria.

**Palabras clave:** Antimoniales. Torsade de pointes. Hipopotasemia.

## TORSADE DE POINTES DURING TREATMENT OF LEISHMANIASIS WITH MEGGLUMINE ANTIMONIATE

Antimonial agents are the main drug to treat all forms of leishmaniasis. Meglumine antimoniate is the drug available in Spain and it is usually well tolerated. Nevertheless, this drug frequently alters ventricular repolarization, but few cases of sudden death, presumably related to ventricular arrhythmias, have been reported. We present a case of torsade de pointes during treatment with meglumine antimoniate coexisting with a severe hypokalemia probably due to an acute transitory tubulopathy.

**Key words:** Antimonial drug. Torsade de pointes. Hypokalemia.

(*Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 533-535)

## INTRODUCCIÓN

La *torsade de pointes*, término atribuido a Dessertenne en 1966, es una taquicardia ventricular polimórfica caracterizada por salvas, por lo general cortas (3-15 s) y autolimitadas de ritmo ventricular rápido (150-300 lat/min) con complejos QRS polimorfos que varían de polaridad alrededor de la línea isoelectrica, en el contexto de un intervalo QT prolongado, pudiendo degenerar en fibrilación ventricular persistente y muerte súbita<sup>1</sup>. Es una arritmia de importancia creciente en nuestros días, ya que es conocida su asociación con fármacos que se prescriben en la vida diaria, como antiarrítmicos, antibióticos y antihistamínicos, y su relación con alteraciones electrolíticas, especialmente con la hipopotasemia. No es habitual incluir a los antimoniales entre los fármacos capaces de producir *torsade de pointes*. Presentamos el caso de un paciente con *torsade de pointes* durante el tratamiento con anti-

moniato de meglumina en la que coexiste una hipopotasemia severa, probablemente secundaria a una tubulopatía aguda transitoria.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 69 años, sin antecedentes de cardiopatía, que acudió a urgencias por presentar desde hacía 24 h mareos y episodios sincopales de repetición. Durante la monitorización electrocardiográfica presentó nuevo episodio de mareo, evidenciándose una salva de taquicardia ventricular polimórfica, por lo que ingresó en la unidad coronaria. La paciente se encontraba bajo tratamiento con antimonio de meglumina por una leishmaniasis cutánea a dosis de 20 mg/kg/día intramuscular desde hacía 25 días. La exploración física, electrocardiograma, hemograma y bioquímica previas al inicio de la medicación habían sido normales. Cuando llevaba 15 días de tratamiento desarrolló un cuadro progresivo de astenia y anorexia, con debilidad generalizada, mialgias, artralgias y disnea de esfuerzo, que fue limitando progresivamente su actividad cotidiana, hasta tal punto que necesitaba ayuda para su aseo personal. Diez días más tarde se iniciaron los mareos frecuentes, presentando varios episodios sincopales, sin pródromos previos, lo que motivó su consulta hospitalaria.

Correspondencia: Dra. M.T. Castelló Viguer.  
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario.  
Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia.

Recibido el 24 de junio de 1998.

Aceptado para su publicación el 14 de septiembre de 1998.

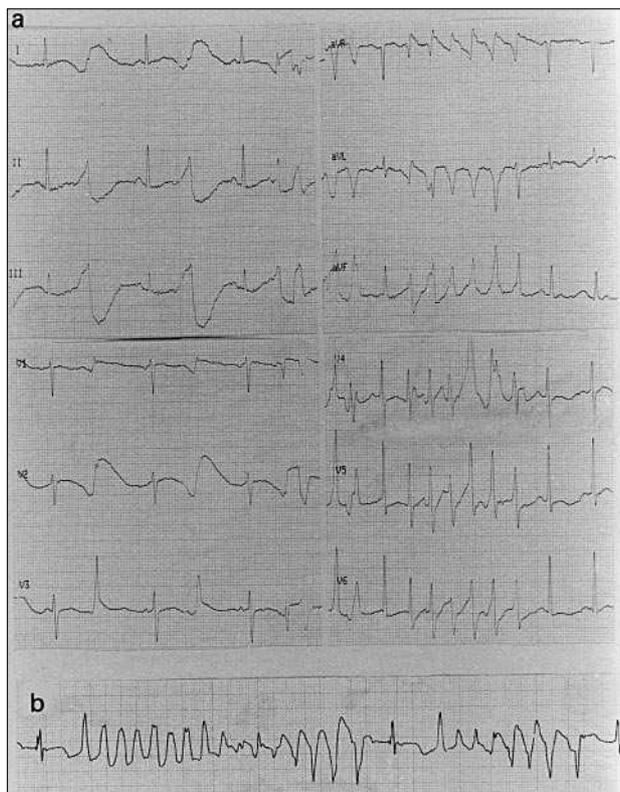


Fig. 1. a: trazado electrocardiográfico de 12 derivaciones al ingreso en el que se observa prolongación del intervalo QTc (700 s), complejos ventriculares prematuros y un episodio de taquicardia ventricular no sostenida; b: episodio de torsade de pointes registrada durante la monitorización en la unidad de cuidados intensivos.

A su llegada al hospital la paciente estaba consciente y orientada con disnea en reposo y ligera taquipnea. Destacaba la presencia de estertores basales bilaterales a la auscultación pulmonar e ingurgitación yugular a 45°. El resto de la exploración era normal. Los parámetros hematológicos y bioquímicos fueron normales a excepción de una severa hipopotasemia (1,9 mEq/l). Los gases arteriales mostraban la existencia de una alcalosis respiratoria con hipoxemia (pH 7,56; pCO<sub>2</sub> 27; pO<sub>2</sub> 52, y HCO<sub>3</sub> 24,5). El trazado ECG estaba en ritmo sinusal con frecuentes complejos ventriculares prematuros. El intervalo QT corregido (QTc) estaba prolon-

gado (700 ms) y se apreciaba salvas de taquicardia ventricular polimórfica (fig. 1). En la radiografía de tórax se observaba una silueta cardíaca normal con signos de hipertensión venosa pulmonar.

Se inició tratamiento con isoproterenol (0,4 mg), sulfato de magnesio a dosis de 2 g inicial, seguido de una perfusión de 3 mg/min, con posterior inserción de un electrocatéter en el ápex de ventrículo derecho con una frecuencia de estimulación a 100 lat/min, cloruro potásico en perfusión y oxigenoterapia, suspendiéndose el tratamiento con el fármaco antimonial. A los 3 días de su ingreso se inició tratamiento con espironolactona objetivándose una nueva disminución del potasio en sangre. Al asociar amiloride e hidroclorotiazida el potasio en sangre se normalizó (tabla 1).

La debilidad y el cuadro de artromialgias, así como la disnea fueron desapareciendo progresivamente, coincidiendo con el aumento de las cifras de potasio, que llegaron a normalizarse. El intervalo QT corregido se fue acortando progresivamente (fig. 2), desapareciendo las arritmias ventriculares a las 24 h de su ingreso.

La disminución de la excreción fraccional del sodio y el aumento de la excreción de potasio que se observó en los análisis de orina iniciales se normalizaron previamente al alta.

La exploración ecocardiográfica y la coronariografía fueron normales.

### DISCUSIÓN

La prolongación del intervalo QT se ha asociado desde hace años con síncope y muerte súbita, pero hasta el año 1966 no se describió su asociación con el desarrollo de *torsade de pointes*<sup>2</sup>.

Esta arritmia puede aparecer en muchos contextos clínicos, pero las causas más frecuentes son la inducida por los fármacos y las alteraciones electrolíticas, fundamentalmente la hipopotasemia e hipomagnesemia<sup>1</sup>. Aunque recientemente se ha publicado un caso de *torsade de pointes* en un paciente sometido a tratamiento con antimoniato de meglumina<sup>3</sup>, no es habitual incluir a los antimoniales entre los fármacos capaces de producir este tipo de arritmias.

En general el antimoniato de meglumina es bien tolerado. Las reacciones adversas más comunes incluyen

**TABLA 1**  
**Parámetros bioquímicos antes y después del tratamiento con antimoniato de meglumina**

Días	30/7 <sup>a</sup>	26/8 <sup>b</sup>	27/8	28/8 <sup>c</sup>	29/8	30/8 <sup>d</sup>	31/8	1/9
Variables								
Urea (mg/dl)	46	34						
Creatinina (mg/dl)	0,7	0,8						
Sodio (mEq/l)	137	151	142	141	143	141	139	137
Potasio (mEq/l)	3,5	1,9	2,3	3,7	3,5	2,4	3,4	4,1

<sup>a</sup>Previo al tratamiento; <sup>b</sup>en urgencias, tras 26 días de tratamiento; <sup>c</sup>inicio de tratamiento con espironolactona; <sup>d</sup>tras tratamiento con amiloride e hidroclorotiazida.

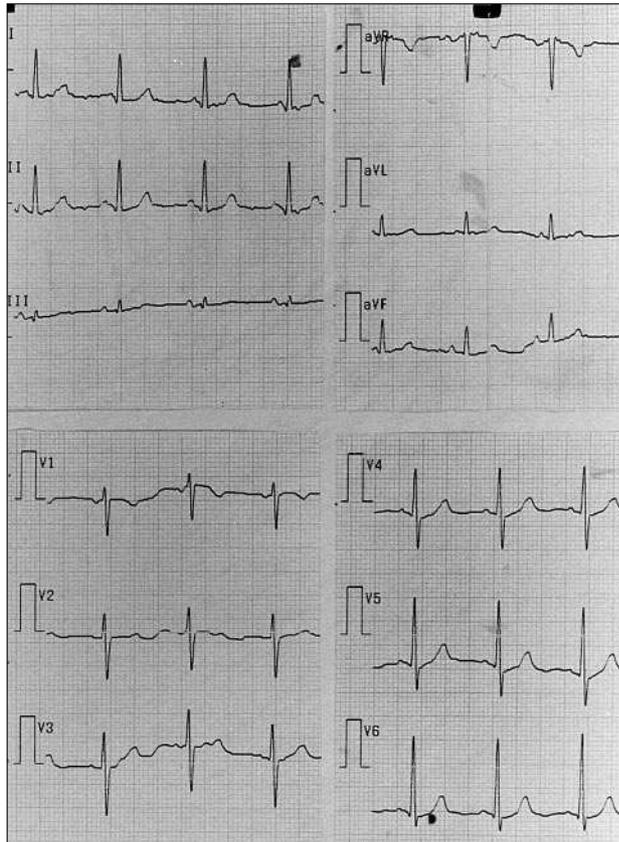


Fig. 2. Trazado electrocardiográfico de 12 derivaciones previa al alta hospitalaria. El intervalo QTc se ha normalizado.

dolor en el sitio de punción tras la administración intramuscular, síntomas gastrointestinales, elevación de las transaminasas hepáticas, dolores musculares tardíos y rigidez articular<sup>4</sup>.

Son frecuentes también las alteraciones electrocardiográficas, especialmente las que afectan a la repolarización ventricular, entre las que destacan el aplastamiento o inversión de las ondas T, sobre todo en derivaciones precordiales (42-100% según las series), y el alargamiento del intervalo QT (5-62%)<sup>5</sup>.

Hay estudios experimentales que relacionan el alargamiento del intervalo QT producido por algunos fármacos con la afectación de los canales de potasio en el miocardio<sup>6</sup>. Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el que se producen las alteraciones electrocardiográficas tras el tratamiento con los antimoniales, aunque se sabe que es dosis y tiempo-dependiente<sup>5</sup>.

Nuestra paciente desarrolló crisis de *torsade de pointes* justo en el momento de máxima acumulación del fármaco en el miocardio. Destacaba la existencia de una hipopotasemia severa asociada, que también

podía explicar tanto la clínica de debilidad muscular que la paciente presentaba como los episodios de *torsade de pointes*. Ahora bien, está por demostrarse si la génesis de la *torsade de pointes* fue debida a la hipopotasemia aisladamente o debe atribuirse a la actuación del fármaco sobre los canales iónicos del miocito, que junto con la hipopotasemia crearon el ambiente favorable para desencadenar las *torsades de pointes*.

Los datos analíticos y evolutivos sugieren que la hipopotasemia fue debida a una tubulopatía aguda transitoria por afectación en el túbulo distal ulterior y de los conductos colectores. El hecho de que la potasemia disminuyera nuevamente con espironolactona y se normalizase posteriormente tras iniciar el tratamiento con amiloride e hidrocortisida (tabla 1) hace pensar que el defecto tubular transitorio provocado por el antimonial se hallara en los canales de sodio del túbulo distal y colector.

Se ha aconsejado asociar al tratamiento con antimoniales dosis suplementarias de potasio y magnesio con la finalidad de evitar efectos adversos secundarios a alteraciones electrolíticas<sup>7</sup>.

En conclusión, los antimoniales deben incluirse entre los fármacos que son capaces de producir *torsade de pointes*, bien por acción directa sobre los canales iónicos del miocito o por favorecer la depleción de potasio. El tratamiento con estos fármacos aconseja el control electrocardiográfico, especialmente el alargamiento del intervalo QTc y las concentraciones de potasio y magnesio en sangre.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roden DM. Electrophysiology, pacing, and arrhythmia. A practical approach to torsade de pointes. Clin Cardiol 1997; 20: 285-290.
2. Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. Arch Mal Coeur 1996; 59: 263-272.
3. Ortega J, Alcázar MD, De la Torre MD, Benezet J. Pentavalent antimonial-induced torsade de pointes. J Electrocardiol 1997; 30: 143-145.
4. Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (pentostam) and review of pertinent clinical studies. Am J Trop Med Hyg 1992; 43: 296-306.
5. Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of Leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). Am J Trop Med Hyg 1985; 34: 702-709.
6. Antzelevitch C, Zhuo-Qian S, Zi-Qing Z, Gan Xin Y. Cellular and ionic mechanism underlying erythromycin-induced long QT interval and torsade de pointes. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1.836-1.848.
7. Antezana G, Zeballos R, Mendoza C, Lyevre P, Valda L, Cardenas F et al. Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. Trans Roy Soc Trop Hyg 1992; 86: 31-33.