

## Expertos Invitados

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

Las imágenes que acompañan los títulos son publicadas por solicitud expresa de los autores o de las instituciones participantes en los estudios.

# 1 - Mecanismos Celulares y Moleculares Subyacentes de las Arritmias Cardíacas Inducidas por Drogas y Asociadas con la Prolongación del Intervalo QT

Charles Antzelevitch, Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** Executive Director and Director of Research, Gordon K. Moe Acholar, Profesor of Pharmacology, Masonic Medical Research Laboratory, Utica, Nueva York, EE.UU.

**Otro trabajo de su autoría:** Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haissaguerre M, Calo L, Brugada R, Antzelevitch C, Borggreffe M, Wolpert C. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol*, 43:1494-1499, 2004.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat046/06103001a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06103001a.htm)



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet se edita en: [www.siicsalud.com/dato/dat046/06103001.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06103001.htm)

### Abstract

*Drug-induced QT prolongation is sometimes associated with life-threatening torsade de pointes (TdP) arrhythmias that develop as a consequence of the amplification of electrical heterogeneities intrinsic to the ventricular myocardium. These heterogeneities exist because of differences in the time course of repolarization of the three predominant cell types that comprise the ventricular myocardium, giving rise to transmural voltage gradients and a dispersion of repolarization responsible for the inscription of the T wave in the electrocardiogram (ECG). Drugs and conditions that reduce net repolarizing current produce a preferential prolongation of the M cell action potential and thus amplify the intrinsic spatial dispersion of repolarization, creating the substrate for the development of reentry. The result is a prolongation of the QT interval, abnormal T waves and the development of polymorphic reentrant ventricular tachycardia displaying characteristics of TdP. These conditions also predispose M cells and Purkinje fibers to develop early afterdepolarization (EAD)-induced extrasystoles, which are thought to trigger the episodes of TdP. A reduction of net repolarizing current thus provides both the substrate and trigger for the initiation of the reentrant arrhythmia believed to underlie TdP. Agents that prolong the QT interval but do not increase transmural dispersion of repolarization, including sodium pentobarbital, amiodarone and ranolazine, generally do not induce TdP. The available data suggest that the principal problem with both acquired and congenital long QT syndromes is not long QT intervals, but rather the dispersion of repolarization that often accompanies prolongation of the QT interval.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/des/des046/06103001i.htm](http://www.siicsalud.com/des/des046/06103001i.htm)

Los agentes farmacológicos pueden contribuir a la arritmogénesis cardíaca a través de la alteración de la conducción, repolarización o automatismo, y mediante la inducción de actividad que se desencadena en forma de posdespolarizaciones tempranas o tardías.<sup>1-16</sup>

### Heterogeneidad eléctrica en los síndromes del QT prolongado (SQTL) adquiridos

La prolongación del intervalo QT en el ECG se presenta cuando el potencial de acción de una significativa proporción de células del miocardio ventricular está prolongado, como resultado de la

**Participó en la investigación:** Serge Sicouri, MD, Masonic Medical Research Laboratory, Utica, EE.UU.

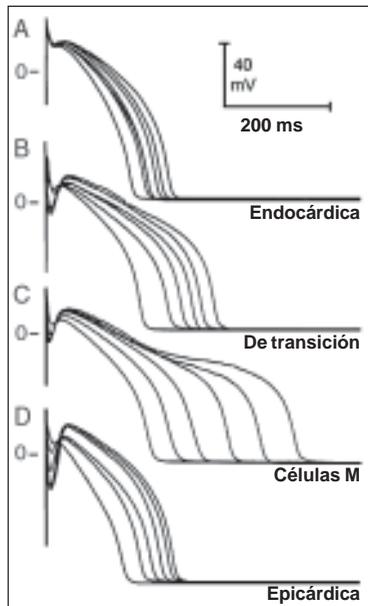
**Patrocinio:** El trabajo fue subsidiado por los National Institutes of Health (HL 47678), American Heart Association, Northeast Affiliate, y the Masons of New York State and Florida.

### Resumen

La prolongación del intervalo QT en ocasiones se asocia con *torsade de pointes* (TdP), arritmias que ponen en riesgo la vida, que se desarrollan como consecuencia de la amplificación de heterogeneidades eléctricas propias del miocardio ventricular. Estas existen debido a las diferencias en el tiempo de repolarización de los tres tipos celulares predominantes que conforman el miocardio ventricular, los que dan origen a gradientes de voltaje transmural y a una dispersión de la repolarización responsable del registro de la onda T en el electrocardiograma (ECG). Las drogas y los trastornos que reducen la corriente de repolarización neta producen una prolongación preferencial del potencial de acción de la célula M y de esta forma amplifican la dispersión espacial intrínseca de la repolarización, lo que crea el sustrato para la reentrada. El resultado es la prolongación del intervalo QT, ondas T anormales y la aparición de taquicardia ventricular polimórfica por reentrada que muestra características de TdP. Estos trastornos también predisponen a extrasístoles inducidas por posdespolarizaciones tempranas de las células M y las fibras de Purkinje, las cuales se cree desencadenan los episodios de TdP. Una reducción de la corriente de repolarización neta, de esta manera, aporta el sustrato y el mecanismo desencadenante para el inicio de la arritmia por reentrada que se cree yace en la TdP. Los agentes que prolongan el intervalo QT pero que no incrementan la dispersión transmural de la repolarización, como pentobarbital sódico, amiodarona y ranolazina, por lo general no inducen TdP. Los datos disponibles sugieren que el problema principal tanto en los síndromes congénitos y adquiridos de QT prolongado no es el alargamiento del intervalo QT, sino la dispersión de la repolarización que habitualmente acompaña su prolongación.

reducción en una o más corrientes de repolarización y/o por el aumento de las corrientes de entrada. El efecto de una droga sobre la duración del potencial de acción (DPA) está determinado por el equilibrio entre su acción para alterar las corrientes de entrada y de salida. La inhibición de los canales rectificadores de potasio de activación rápida ( $I_{Kr}$ ) es la causa más frecuente de prolongación del QT causada por drogas. Muchas drogas que bloquean estos canales, como quinidina, amiodarona, azimilida, también bloquean los canales de potasio de activación lenta ( $I_{Ks}$ ). Algunas drogas y toxinas, como DPI 201-106, antopleurina-A y ATX-II<sup>18-20</sup> prolongan el QT a través del aumento de los  $I_{Na}$  tardíos.

El bloqueo  $I_{Kr}$  y la prolongación del QT se asociaron con arritmias cardíacas peligrosas para la vida de los pacientes como la *torsade de pointes* (TdP).<sup>21-25</sup> Durante la última década se retiraron del mercado: terodilina, terfenadina, astemizol, grepafloxicina, droperidol, sertindol, levometadil, lidoflazina y cisapride.<sup>26</sup> Se sospecha que otro



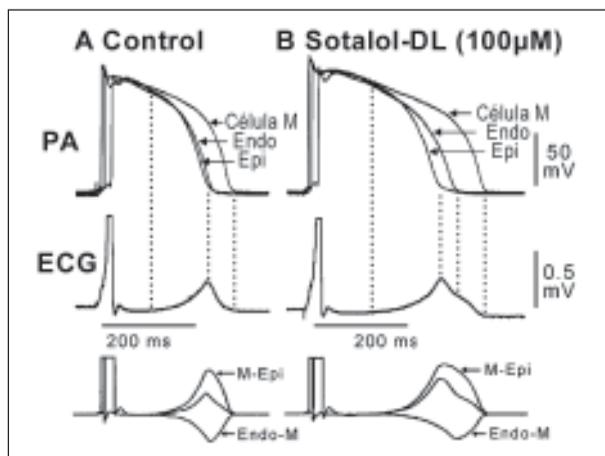
**Figura 1.** Actividad transmembrana registrada de células aisladas de regiones del epicardio (Epi), células M y del endocardio (Endo) del ventrículo canino izquierdo con ciclos básicos de duración de 300 a 5 000 ms (condiciones en estado de equilibrio). Las células M y las transicionales fueron disociadas por vía enzimática de la región miocárdica media. La prolongación inducida por la desaceleración de la duración del potencial de acción en las células M es mucho mayor que en las células endocárdicas y epicárdicas. La morfología de la punta y de la cúpula están más acentuadas en la célula epicárdica. Con frecuencias más bajas, la dispersión transmural de la duración del potencial de acción excede los 200 ms.

fármaco, llamado mibefradil, presenta este problema. Las drogas antiarrítmicas de clase III capaces de prolongar la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales de potasio fueron las primeras vinculadas con este síndrome arritmogénico.<sup>27</sup> Se estima que la incidencia de TdP en pacientes tratados con quinidina varía entre el 2.0% y el 8.8%.<sup>27-29</sup> El sotalol-DL se asocia con una incidencia de entre el 1.8% y el 4.8%,<sup>30-32</sup> valores similares a los descritos con nuevos agentes de clase III como dofetilida<sup>33</sup> e ibutilida.<sup>34</sup> Se vio que un número y variedad crecientes de fármacos no cardiovasculares, cuya mayoría actúa a través de la inhibición del  $I_{Kr}$ , agravan o precipitan la TdP.<sup>22,35</sup>

Se piensa que el sustrato principal para el desarrollo de TdP aparece como consecuencia de un aumento en la dispersión de la repolarización secundaria a la amplificación de las heterogeneidades eléctricas propias del miocardio ventricular.<sup>23,36-43</sup> Los estudios realizados en los últimos 15 años destacaron diferencias regionales en las propiedades eléctricas del endocardio, epicardio y células M, así como diferencias en la respuesta de diferentes tipos celulares a agentes farmacológicos y condiciones fisiopatológicas (para revisiones del tema véanse referencias 38 y 40). El sello de la célula M es la capacidad de su potencial de acción para prolongarse más que el de las células epicárdicas y endocárdicas como respuesta a una disminución en la frecuencia y/o por exposición a drogas con efectos prolongadores sobre el intervalo QT.<sup>44</sup> La base iónica para la prolongación de la DPA de las células M incluye un menor  $I_{Ks}$  y un mayor  $I_{Na}$  tardíos<sup>45,46</sup> y de la corriente de intercambio sodio-calcio ( $I_{Na-Ca}$ ) en comparación con las células epicárdicas y endocárdicas. Otras corrientes, como la  $I_{Kr}$  y la corriente rectificadora de flujo hacia el interior de la célula ( $I_{Kr}$ ) son similares en los tres tipos celulares del corazón canino.<sup>46</sup> El resultado neto es un descenso en la corriente de repolarización durante las fases 2 y 3 del potencial de acción de las células M. Estas diferencias iónicas también sensibilizan estas células para diversos agentes farmacológicos.<sup>48</sup>

### Registro de la onda T

La figura 1 muestra los potenciales de acción registrados en miocitos aislados de diferentes regiones de la pared ventricular izquierda y estimulados con una amplia variedad de duraciones (longitudes) básicas del ciclo. A tasas bajas de estimulación, las diferencias transmursales en el tiempo de repolarización exceden los 200 ms. ¿Qué tipo de diferencias podemos esperar cuando estas células se hallan en la pared intacta del ventrículo interactuando por vía eléctrica con las demás? ¿De qué manera contribuyen esas distinciones en el tiempo de repolarización para el registro de la onda T? Para poder responder



**Figura 2.** Los gradientes de voltaje a cada lado de la región M son responsables de la inscripción electrocardiográfica de la onda T. *Arriba:* potenciales de acción registrados en simultáneo de sitios endocárdicos, epicárdicos y de la región M de una preparación en cuña de ventrículo izquierdo canino perfundida con arterias. *Medio:* ECG registrado en la cuña. *Abajo:* las diferencias computadas de voltaje entre los potenciales de acción de la región M y del epicardio (DVM-Epi) y entre la región M y las respuestas del endocardio (DEndo-M). Si estos trazados son representativos de los gradientes de voltaje opuestos en cada lado de la región M, responsables del registro de la onda T, entonces la suma global de los dos trazados debería dar como resultado una nueva (trazado medio en el agrupamiento inferior) que se asemeja al ECG, lo que sí hace. Los gradientes de voltaje están ponderados de manera que representen las diferencias en la resistencia tisular entre la región M y las regiones M, Epi y Endo, lo que arroja de esta manera las corrientes opuestas que fluyen de cada lado de la región M. *A:* bajo condiciones controladas la onda T comienza cuando la meseta del potencial de acción epicárdico se separa de aquel de la célula M. A medida que el epicardio se repolariza, el gradiente de voltaje entre el epicardio y la región M continúa creciendo, lo que origina la porción ascendente de la onda T. El gradiente de voltaje entre la región M y el epicardio (DVM-Epi) alcanza un pico cuando el epicardio está completamente repolarizado —esto marca el pico de la onda T. Del otro lado de la pared ventricular, la meseta endocárdica se desvía de aquel de la célula M, lo que genera un gradiente de voltaje opuesto (DEndo-M) y la corriente correspondiente que limita la amplitud de la onda T y que contribuye a la porción descendente inicial de dicha onda. El gradiente de voltaje entre el endocardio y la región M alcanza un pico cuando el endocardio está completamente repolarizado. El gradiente continúa disminuyendo a medida que la célula M se repolariza. Todos los gradientes desaparecen cuando las células M más largas están repolarizadas por completo. *B:* el sotalol-DL (100  $\mu$ M) prolonga el potencial de acción de la célula M más que los de las células epicárdicas y endocárdicas, lo que ensancha la onda T y prolonga el intervalo QT. La mayor separación entre los tiempos de la repolarización endocárdica y epicárdica da lugar a una hendidura en la porción descendente de la onda T. Una vez más, la onda comienza cuando la meseta del potencial de acción epicárdico se separa de aquel de la célula M. Las mismas relaciones descritas en el panel A se observan durante el resto de la onda T. El incremento en la dispersión de la repolarización inducido por el sotalol-DL a lo largo de la pared está acompañado por un aumento correspondiente en el intervalo Tp-Tf en el pseudo-ECG. Modificado de la referencia 50, con autorización.

estas cuestiones, se desarrolló la preparación en cuña perfundida por arterias.<sup>49</sup> En el ejemplo ilustrado en la figura 2, la dispersión transmural de la repolarización en la preparación en cuña del ventrículo izquierdo es de 57 ms en condiciones de control. Las diferencias intrínsecas en el tiempo de repolarización están de esta manera reducidas desde más de 200 ms a 57 ms como resultado de la interacción electrotrónica entre los diferentes tipos celulares. En presencia de sotalol-DL, el potencial de acción de la célula M se prolonga más que la del epicardio y la del endocardio, lo que provoca un incremento de la dispersión transmural de la repolarización a 94 ms.

### Modelos experimentales de SQT

Las diferencias en el tiempo de la repolarización de los tres tipos de células miocárdicas ventriculares generan gradientes de voltaje que no sólo se registran en la onda T del ECG, sino que además tienen el potencial de crear una ventana vulnerable para la aparición de arritmias por reentrada. Esta base aparece cuando las heterogeneidades intrínsecas del miocardio ventricular están amplificadas. La prolongación preferencial del potencial de acción

**Tabla 1.** Drogas que bloquean  $I_{Kr}$  y/o  $I_{Ks}$ , prolongan el intervalo QT o inducen *torsade de pointes* (TdP) y su capacidad para inducir posdespolarizaciones tempranas (PDT) e incremento en la dispersión de la repolarización ventricular.\*

Droga <sup>a</sup>	Bloquea $I_{Kr}/I_{Ks}$	Prolonga intervalo QT <sub>c</sub>	TdP informada	Induce PDT	Incrementa la dispersión de la repolarización <sup>b</sup>	Referencias
<b>Antiarrítmicos</b>						
Almokalant	+	+	+	+	+	(98-100) (101-103)
Amiodarona	+	+	+	-	+/-	(74;77;104-109)
Azimilida	+	+	+	+	+	(110-114)
Dofetilida	+	+	+	+	+	(77;79;113;115-118)
Ibutilida	+	+	+	+	+	(36;77;117;119-121)
Quinidina	+	+	+	+	+	(30;41;77;79;116;122-125)
Sotalol	+	+	+	+	+	(33;40;112;117;126-131)
<b>Antihistamínicos</b>						
Astemizol	+	+	+	+	+	(132-137)
Terfenadina	+	+	+	+	+	(79;132-134;138-141)
<b>Antibióticos</b>						
Eritromicina	+	+	+	+	+	(142-148)
<b>Antagonistas de los canales cálcicos</b>						
Diltiazem	+	+/-	-	-	-	(149-152)
Verapamilo	+	+/-	-	-	-	(77;149;153-157)
Mibefradil	+	+	+	+	-	(158-160)
Bepridil	+	+	+	+	+	(153;161-165)
<b>Drogas psicoterapéuticas</b>						
Sertindol	+	+	+	-	-	(128;166-168) (169)
Droperidol	+	+	+	+	?	(170-174)
<b>Varias</b>						
Cisapride	+	+	+	+	+	(175-180)
Pentobarbital sódico	+	+	-	-	-	(71;72)
Ketanserina	+	+	+	+	+	(181-183)
Ranolazina	+	+	-	-	-	(76;184)

\* Incluye drogas que se conoce inhiben  $I_{Kr}$  e  $I_{Ks}$ , prolongan el QT o inducen TdP, para las cuales se hallan datos disponibles en relación con sus acciones para provocar EAD o incrementar la dispersión de la repolarización ventricular. "+", "++" = respuesta a la droga; "-" = falta de respuesta a la droga mencionada; "+/-" = respuesta observada en algunos estudios pero no en otros; "?" = no se hallaron datos.

<sup>a</sup>Basada en una revisión de la bibliografía de las drogas que prolongan el QT con informe sobre la inhibición de  $I_{Kr}$  y/o  $I_{Ks}$ . Los datos provienen de seres humanos, modelos no clínicos, o de ambos. Los modelos no clínicos incluyen animales anestesiados, corazones aislados, preparaciones multicelulares y unicelulares de células cardíacas.

<sup>b</sup>Dispersión de la repolarización, incluye tanto la dispersión del QT (es decir, variabilidad entre las derivaciones del intervalo QT en seres humanos) y/o dispersión transmural e interventricular de la repolarización (es decir, diferencias en la duración del potencial de acción en modelos no clínicos).

Modificado de Belardinelli, 2003 7900 /id, con autorización.

de la célula M es un mecanismo por el cual la dispersión transmural de la repolarización puede ser amplificada para conseguir un sustrato arritmogénico en condiciones de prolongación del QT. Los estudios que emplearon las preparaciones en cuña con perfusión arterial aportaron ideas sobre los mecanismos subyacentes de los SQTl congénitos y adquiridos. En el modelo en cuña se manifiestan en el ECG cambios similares a los que se observan clínicamente en condiciones de QT prolongado (figura 3)<sup>49-52</sup> y producen diversas arritmias, entre ellas, TdP.

La TdP se presenta con mayor frecuencia en pacientes que reciben un bloqueante  $I_{Kr}$ , en especial ante la presencia de hipopotasemia y frecuencia cardíaca baja o pausas prolongadas, condiciones semejantes a aquellas en las cuales los bloqueantes  $I_{Kr}$  inducen posdespolarizaciones tempranas (PDT) y actividad desencadenada en fibras de Purkinje aisladas y en células M. Se cree que una extrasístole inducida por PDT es responsable del latido prematuro que inicia la TdP, pero se piensa que el mantenimiento de la arritmia es generalmente debido a un movimiento de reentrada circular (véanse referencias 23, 53). En el modelo en cuña, la TdP puede ocurrir espontáneamente o inducirse mediante estimulación eléctrica programada.

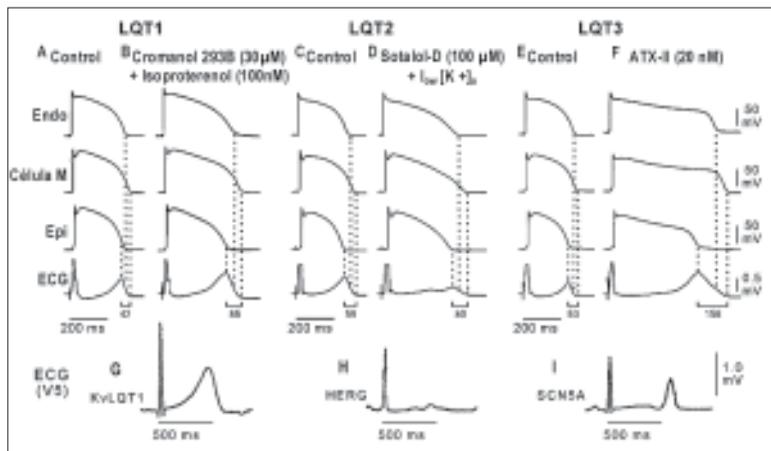
Los datos disponibles apuntan a la siguiente hipótesis como la base de la mayoría de las TdP relacionadas con SQTl (figura 4). La hipótesis supone la presencia de heterogeneidad eléctrica en la forma de una dispersión transmural de la repolarización en condiciones iniciales. Esta heterogeneidad intrínseca es amplificada por agentes que reducen la corriente neta de repolarización a través de la reducción en  $I_{Kr}$  o  $I_{Ks}$  o del aumento de los  $I_{Ca}$  tardíos o  $I_{Na}$  tardíos. Las condiciones que llevan a una reducción en  $I_{Kr}$  o a un aumento de  $I_{Na}$  tardíos producen una prolongación preferencial del

potencial de acción de la célula M. Como consecuencia, el intervalo QT se prolonga y se acompaña por un incremento notable en la dispersión transmural de la repolarización, lo que crea una ventana vulnerable para el desarrollo de reentrada. La reducción en la corriente neta de repolarización también predispone a la aparición de actividad desencadenada e inducida por PDT en las células M y de Purkinje, lo que aporta la extrasístole que desencadena la TdP cuando cae dentro del período vulnerable. Los agonistas betaadrenérgicos amplifican adicionalmente la heterogeneidad transmural (en forma silenciosa) en el caso del bloqueo  $I_{Kr}$ , pero la reducen en casos de promotores de  $I_{Na}$ .<sup>54-55</sup>

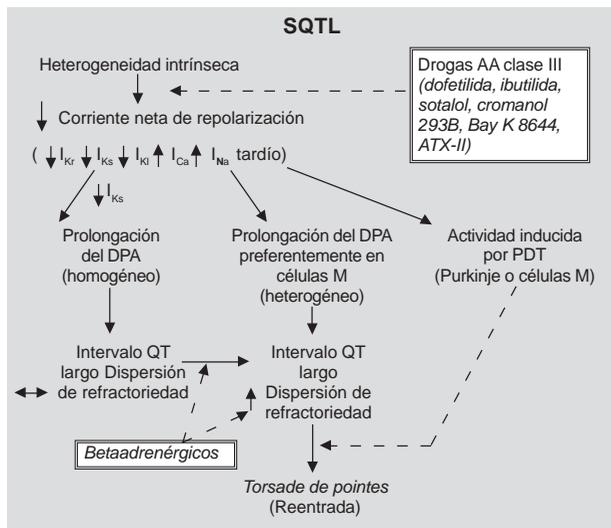
### Inhibidores de canales multiiónicos

Las drogas que afectan dos o más canales iónicos, como la quinidina,<sup>40,56</sup> cisapride, pentobarbital,<sup>71,72</sup> amiodarona,<sup>73,74</sup> ranolazina<sup>75,76</sup> y azimilida producen una respuesta más compleja. Esta inhibición múltiple de canales generalmente conlleva una mayor prolongación de la DPA en células epicárdicas y endocárdicas que en las células M, lo que provoca una reducción significativa en la dispersión transmural de la repolarización. Estos resultados destacan el hecho de que el bloqueo de  $I_{Kr}$  no predice por sí mismo el potencial arritmogénico de los agentes farmacológicos.

Esta conclusión está avalada por un estudio reciente que comparó la potencia de bloqueo de  $I_{Kr}$  de una amplia variedad de drogas con riesgo clínico de TdP.<sup>77</sup> Los resultados indican que no todos los fármacos que causan TdP son bloqueantes  $I_{Kr}$  potentes, y que el bloqueo de éstos no está necesariamente asociado con TdP, lo que sugiere que otras propiedades de las drogas contribuyen a su predisposición para provocar TdP. Los agentes antiarrítmicos que prolongan el QT sin inducir TdP tienen en común la capacidad



**Figura 3.** Potenciales de acción transmembrana y ECG transmural en los modelos de SQT1 (LQT1) (A y B), SQT2 (LQT2) (C y D), SQT3 (LQT3) (E y F) [preparaciones en cuña del ventrículo izquierdo canino con perfusión arterial], y la derivación V5 del ECG de pacientes con SQT1 (defecto *KvLQT1*) (G), SQT2 (defecto *HERG*) (H) y SQT3 (defecto *SCN5A*) (I). Se empleó isoproterenol más cromanol 293B (un bloqueante  $I_{Ks}$ ), sotalolol-D más  $[K^+]_o$  bajas, y ATX-II, un agente que enlentece la inactivación de los  $I_{Na}$  tardíos para imitar los SQT1, SQT2 y SQT3, respectivamente. Los paneles A-F muestran los potenciales de acción registrados simultáneamente de sitios endocárdicos (Endo), M y epicárdicos (Epi) junto con un ECG transmural. Ciclo básico de duración = 2 000 ms. En todos los casos, el pico de la onda T en el ECG coincide con la repolarización del potencial de acción epicárdico, mientras que el final de la onda coincide con la repolarización del potencial de acción de la célula M. La repolarización de la célula endocárdica es intermedia entre la célula M y la del epicardio. La dispersión transmural de la repolarización a lo largo de la pared ventricular, definida como la diferencia en el tiempo de repolarización entre las células M y las epicárdicas, está marcada debajo de los trazados electrocardiográficos. B: El isoproterenol (100 nM) en presencia de cromanol 293B (30  $\mu$ M) produjo una prolongación preferencial del DPA de la célula M, lo que provocó una acentuación de la dispersión transmural de la repolarización y ondas T de base amplia, como se puede observar habitualmente en pacientes con SQT1 (G). D: Sotalolol-D (100  $\mu$ M) en presencia de concentraciones bajas de potasio (2 mM) da origen a ondas T de baja amplitud con una apariencia hendida o bifurcada debido a un enlentecimiento muy significativo de la repolarización, al igual que lo observado en pacientes con SQT2 (H). F: ATX-II (20 nM) prolonga marcadamente el intervalo QT, ensancha la onda T y causa un ascenso brusco en la dispersión de la repolarización. ATX-II también produce un marcado retraso en el comienzo de la onda T debido a los efectos relativamente prolongados de la DPA del epicardio y endocardio, congruentes con el patrón de ondas T de aparición tardía observados en los pacientes con SQT3 (I). Modificado de las referencias 62 y 65, con autorización.



**Figura 4.** Mecanismos iónicos y celulares propuestos para el síndrome del QT prolongado.

de inhibir  $I_{Ks}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{Na}$  (y/o  $I_{Ca}$ ) y así, prolongar la refractariedad sin incrementar la dispersión transmural de la repolarización. De hecho, en algunos casos dicha dispersión puede estar reducida.

Estas observaciones soportan la hipótesis de que el problema principal con el síndrome de QT prolongado no es el intervalo QT largo, sino la dispersión de la repolarización que habitualmente acompaña la prolongación del intervalo. Las drogas que bloquean los  $I_{Kr}/I_{Ks}$  y que prolongan el QT, pero que no incrementan la

dispersión espacial de la repolarización o que incitan la aparición de PDT, no inducen TdP en modelos clínicos ni experimentales (tabla 1).

**Marcadores electrocardiográficos alternativos**

Los estudios que involucraron las preparaciones en cuña con perfusión arterial sugieren que el intervalo entre el pico y el final de la onda T (Tp-Tf) puede aportar un índice razonable de la dispersión transmural de la repolarización.<sup>41,50</sup>

La aplicación clínica de estos conceptos requiere su convalidación completa. Un paso importante hacia la convalidación del intervalo Tp-Tf como índice de dispersión transmural fue aportado en un informe de Lubinski y col.,<sup>85</sup> el cual mostró un aumento de este intervalo en pacientes con SQT congénito. Investigaciones recientes sugieren que el intervalo Tp-Tf puede ser un índice de utilidad de la dispersión transmural y, en consecuencia, de valor pronóstico para el riesgo arritmico en diversas condiciones.<sup>86-88</sup> Yamaguchi y col.<sup>89</sup> aportaron datos directos a favor del intervalo Tp-Tf como índice de valor para la predicción de TdP en pacientes con SQT. Estos autores concluyeron que el Tp-Tf tiene mayor valor que el QTc y que la dispersión del QT como predictor de TdP en pacientes con SQT adquirido. Se requieren estudios adicionales para analizar el valor de estos índices no invasivos de heterogeneidad eléctrica y su valor pronóstico en cuanto a la asignación del riesgo arritmogénico.

La dispersión transmural de la repolarización no debería confundirse con la dispersión del QT de repolarización, otro factor de riesgo propuesto, el cual es aún algo controvertido.

**Influencia de la genética en el SQT inducido por drogas**

Los datos disponibles sugieren que hasta el 10% de los individuos que presentan TdP luego de la exposición a drogas que prolongan el QT tienen mutaciones asociadas con el SQT y pueden

considerarse como una forma subclínica del síndrome congénito.<sup>24,91-93</sup>

Las variaciones genéticas pueden también modular las patologías de los canales inducidas por drogas al influir en el metabolismo de los fármacos. En el caso de los bloqueantes  $I_{Kr}$  relativamente puros, existe una relación clara entre los niveles plasmáticos de las drogas y la incidencia de TdP. Las variantes genéticas que codifican las enzimas responsables del metabolismo de los fármacos podrían alterar la farmacocinética y provocar fluctuaciones amplias en sus niveles plasmáticos, ejerciendo de esta manera una influencia proarrítmica significativa.<sup>96,97</sup> Por ejemplo, en el caso del citocromo CYP2D6, el cual está involucrado en el metabolismo de algunas drogas que prolongan el QT (terolidina, tioridazina), se informaron poli-morfismos múltiples que reducen o eliminan su función; del 5% al 10% de los individuos blancos y afroamericanos carecen de un citocromo CYP2D6 funcional. Numerosas proteínas, entre ellas las moléculas transportadoras de drogas y otras enzimas que las metabolizan, están involucradas en la absorción, distribución y eliminación de los agentes farmacológicos, y las variantes genéticas de cada una de éstas tienen capacidad para modular las concentraciones y los efectos de las drogas. Se identificaron múltiples sustratos e inhibidores de las enzimas del citocromo P450. Se puede encontrar una base de datos amplia en <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
dirección de correspondencia, bibliografía completa,  
especialidades en que se clasifican y full text.

## Resúmenes

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Resúmenes pueden consultarse libremente, hasta el 30 de junio de 2006, en las páginas de [www.siiic.info](http://www.siiic.info) que se indican al pie de cada resumen.

### a - Combinación de opioides en el injerto de derivación arterial coronaria



Luigi Tritapepe, Columnista Experto de SIIIC

Institución: University "La Sapienza" of Rome, Dept. of Anesthesiological Science, Critical Care and Pain Therapy, Policlinico Umberto I, Roma, Italia

**Objetivos:** Combinar alfentanilo y sufentanilo en pacientes cardíacos para minimizar los efectos colaterales de cada compuesto. **Diseño:** Estudio prospectivo, aleatorizado. **Ambito:** Hospital universitario. **Participantes:** 195 pacientes sometidos a injerto de derivación arterial coronaria (CABG), aleatorizados en tres grupos de 65. **Intervenciones:** grupo A, inducción (15 µg/kg) y mantenimiento (15 µg/kg/h) con alfentanilo; grupo S, inducción (1 µg/kg) y mantenimiento (1 µg/kg/h) con sufentanilo; grupo AS: inducción con alfentanilo (15 µg/kg) y mantenimiento con sufentanilo (1 µg/kg/h). **Mediciones y resultados principales:** Los datos hemodinámicos mostraron la disminución de todos los parámetros durante la inducción en los tres grupos ( $p < 0.05$ ), aunque se registró un aumento en los grupos S y AS hacia el final de la cirugía. El tiempo de intubación y el tiempo de estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fueron menores en el grupo AS ( $2.3 \pm 1.2$  horas,  $p < 0.001$  y  $20 \pm 8$  horas,  $p < 0.05$ , respectivamente) que en el grupo A ( $4.2 \pm 1.7$  horas y  $28 \pm 13$  horas) y S ( $3.1 \pm 1.1$  horas,  $p < 0.05$  y  $26 \pm 12$  horas). La duración de la estadía hospitalaria y los resultados fueron similares en los tres grupos. **Conclusiones:** Si bien las diferencias entre los grupos respecto del tiempo de extubación, duración de la estadía en la UCI y algunos datos hemodinámicos fueron estadísticamente significativos, las diferencias clínicas fueron poco importantes. Además, los tres protocolos anestésicos probaron ser seguros y apropiados para los pacientes sometidos a CABG electivo, además de posibilitar la extubación traqueal posquirúrgica anticipada.

Artículo completo: [www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/143/100.htm](http://www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/143/100.htm)  
Extensión aproximada: 16 páginas



### b - Aspirina para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en la diabetes



John A. Colwell, Columnista Experto de SIIIC

Institución: Medical University of South Carolina, Charleston, EE.UU.

Las personas con diabetes tienen de dos a cuatro veces más riesgo de morir por enfermedad coronaria (EC). Un individuo con diabetes tipo 2 que no sufrió un infarto de miocardio tiene el mismo riesgo de padecerlo que una persona sin diabetes que tuvo un infarto de miocardio previo. La tasa de eventos coronarios en la diabetes tipo 2 oscila entre 2% y 8% por año, las tasas en los adultos con diabetes tipo 1 con factores de riesgo cardiovascular superan el 1% por año. Las plaquetas de las personas con diabetes son sensibles a los agentes agregantes plaquetarios y liberan una cantidad excesiva de tromboxano. Las bajas dosis de aspirina bloquean la síntesis de tromboxano al acetilar irreversiblemente la ciclooxygenasa plaquetaria. Los ensayos sobre prevención primaria y secundaria indican que la

utilización de bajas dosis de aspirina podría reducir el riesgo de infarto de miocardio no mortal en un tercio. La *American Diabetes Association* (ADA), la *American Heart Association* (AHA) y el *US Preventive Services Task Force* concordaron en que los individuos con alto riesgo para EC deberían ser tratados con bajas dosis de aspirina (75-162 mg/día). Los beneficios superan los riesgos de hemorragia grave con tasas de infarto de miocardio de 1% o más por año. Existe una base racional para la terapia con bajas dosis de aspirina en adultos con diabetes más al menos un factor de riesgo adicional para EC. Es necesaria la realización de más estudios sobre el tratamiento antiplaquetario en las personas con diabetes a fin de clarificar estas recomendaciones para los subgrupos específicos de diabetes.



Artículo completo: [www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/143/101.htm](http://www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/143/101.htm)  
Extensión aproximada: 10 páginas

### c - Determinación de la disfunción endotelial mediante dilatación dependiente del flujo de la arteria braquial para predecir enfermedad coronaria



Uday Jadhav, Columnista Experto de SIIIC

Institución: MGM New Bombay Hospital, New Bombay, India

El método ecográfico no invasivo para medir la dilatación dependiente del flujo de la arteria braquial es una técnica confiable para evaluar la función endotelial. El método es preciso y reproducible para medir pequeños cambios en el diámetro arterial con bajos índices de variabilidad entre observadores y para cada observador. En un estudio en la población de India occidental, medimos la dilatación de la arteria braquial mediada por flujo (vasodilatación dependiente del endotelio) en 136 sujetos (entre 40 y 70 años), con pruebas de enfermedad arterial coronaria o sin ella. El diámetro de la arteria braquial fue medido por imágenes ecográficas en modo B, con el uso de un transductor de tipo matriz lineal de 7.0 MHz con equipo de ultrasonido Imagepoint HX. Se diagnosticó disfunción endotelial en caso de dilatación mediada por flujo (DMF) menor de 4.5%. Sesenta y ocho sujetos presentaban indicios de enfermedad coronaria (EC) y se detectó disfunción endotelial en 90 (66.2%). La prevalencia de EC resultó mayor en sujetos con disfunción endotelial (DE) en comparación con aquellos sin disfunción endotelial (57.5% vs. 34.7%;  $p = 0.013$ ). La prevalencia de disfunción endotelial fue significativamente mayor en sujetos con EC en comparación con aquellos sin EC (76.4% vs. 55.8%;  $p = 0.012$ ). Un valor de corte de 2.5% de dilatación mediada por flujo tuvo una sensibilidad de 60% y una especificidad de 65%, mejor que cuando 4.5% de DMF se usó como valor de corte ( $ABC = 0.60$ ). El análisis por regresión múltiple usando EC como variable dependiente reveló una asociación estadísticamente significativa con disfunción endotelial ( $p = 0.033$ ). La función endotelial asumirá un papel prominente en la evaluación y tratamiento de pacientes en riesgo de sufrir aterosclerosis coronaria. La medición de la DMF de la arteria braquial probablemente se convierta en la técnica clínica de elección para evaluar la enfermedad endotelial.



Artículo completo: [www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/143/102.htm](http://www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/143/102.htm)  
Extensión aproximada: 6 páginas