




Reporte de caso

Glucantime y prolongación del intervalo QTc: una combinación fatal

Glucantime and QTc interval prolongation: A fatal combination

Laura Duque¹ , Helber G. López², Sebastián Naranjo³, Julián M. Aristizábal⁴ ,
Mauricio Duque⁴ 

Fecha correspondencia:

Recibido: junio 22 de 2018.

Revisado: julio 15 de 2019.

Aceptado: agosto 26 de 2019.

Forma de citar:

Duque L, López HG, Naranjo S, Aristizábal JM, Duque M.

Glucantime y prolongación del intervalo QTc: una combinación fatal. Rev CES Med 2019; 33(3): 201-207.

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.33.3.5)

[cesmedicina.33.3.5](#)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Sobre los autores:

1. Residente de medicina interna, Universidad CES.

2. Fellow de cardiología, Universidad CES.

Comparte**Resumen**

La leishmaniosis cutánea es una enfermedad causada por un parásito protozoario intracelular; el glucantime es una opción terapéutica, aunque está asociado con alteraciones cardiovasculares, siendo la más frecuente la prolongación del intervalo QTc que se presenta entre el 17,8 % y 19 % de los pacientes. Si este efecto no es detectado a tiempo puede causar una arritmia fatal por *torsade de pointes*. Se presenta el caso de una paciente de 77 años quien se encontraba en tratamiento con glucantime intramuscular como tratamiento de leishmaniosis cutánea e ingresó por un cuadro clínico de hipocalcemia severa refractaria y episodios de *torsade de pointes*; posteriormente, presentó fibrilación ventricular que no respondió a desfibrilación y reanimación. Las alteraciones en la repolarización cardiaca producidas por este medicamento se consideran secundarias a la acumulación de compuestos pentavalentes y trivalentes en el miocardio. No existe tratamiento específico para esta situación, pero siempre se debe realizar manejo de soporte, evitar fármacos que prolonguen el intervalo QT, normalizar los niveles de potasio y de magnesio, elevar la frecuencia cardiaca con isoproterenol e implantar marcapaso transvenoso para lograr sobre-estimulación y reducción de los periodos refractarios.

Palabras clave: Síndrome de QT largo; Taquicardia; *Torsade de pointes*; Glucantime; Eventos adversos cardiovasculares mayores.

Abstract

Cutaneous leishmaniasis is a disease caused by an intracellular protozoan parasite; Glucantime is a therapeutic option, although it is associated with cardiovascular alterations, the most frequent being the prolongation of the QTc interval, that occurs between 17.8% and 19% of patients. If this effect is not early recognized, it can cause a fatal arrhythmia due to torsade de pointes. The case of a 77-year-old patient who was receiving intramuscular glucantime as treatment for cutaneous leishmaniasis is presented, the patient was admitted with severe refractory hypokalemia and episodes of torsade de pointes; subsequently, presented ventricular fibrillation that did not respond to defibrillation and resuscitation. The alterations in cardiac repolarization produced by this medicine are considered secondary to the accumulation of pentavalent and trivalent compounds in the myocardium. There is no specific treatment for this situation, but supportive management should always be performed, avoid drugs that prolong the QT interval, normalize potassium and magnesium levels, raise the heart rate with

3. Cardiólogo, CES
Cardiología.

4. Electrofisiólogo, CES
Cardiología.

isoproterenol and implant transvenous pacemaker to achieve over-stimulation and reduction of refractory periods.

Keywords: Long-QT syndrome; Tachycardia; Torsade de pointes; Glucantime; Major cardiovascular events.

Introducción

La leishmaniosis cutánea es una enfermedad causada por un parásito protozoo intracelular y transmitido por la picadura de mosquitos. Entre los medicamentos más frecuentemente utilizados para su tratamiento se encuentra el glucantime o antimonio de meglumina o antimonio pentavalente, frecuentemente asociado a mialgias, alteraciones gastrointestinales, cefalea, fatiga, fiebre, reacciones cutáneas, elevación de enzimas hepáticas, alteraciones renales y toxicidad cardiovascular (1).

La prolongación del intervalo QTc es la alteración cardiovascular más frecuente en pacientes que utilizan glucantime, con una incidencia cercana al 20 %. Predispone al desarrollo de *torsade de pointes* y fue descrita originalmente por Dessertenne. Consiste en una taquicardia ventricular polimórfica que se presenta con salvas de corta duración y rápida frecuencia, con complejos QRS que alternan de polaridad con respecto a la línea isoeletrica, se relaciona con intervalos QTc prolongados y puede desencadenar fibrilación ventricular y muerte súbita (2,3). Para evitarla se debe realizar monitoreo electrocardiográfico y si la prolongación del intervalo QTc excede los 450 ms, es mandatoria la suspensión del medicamento (1,4).

Por los múltiples efectos adversos y el gran potencial cardiotoxico del glucantime al aplicarse por vía intramuscular, se recomienda que la aplicación del tratamiento sea intralesional cuando se trata de la variedad cutánea limitada, en la que no existe compromiso de los demás órganos, como ocurre en las formas viscerales (5,6).

A pesar de la clara asociación del glucantime con las alteraciones electrocardiográficas, su potencial arritmogénico es frecuentemente olvidado (7-9). Presentamos el caso clínico de una paciente con leishmaniosis cutánea a quien se le inició tratamiento con glucantime intramuscular presentando luego eventos adversos cardiovasculares fatales.

Caso clínico

Se trataba de una paciente de 77 años, procedente de área rural quien fue remitida en malas condiciones a hospital de tercer nivel de complejidad, por presentar cuadro clínico de hipocalcemia refractaria y varios episodios de taquicardia ventricular polimórfica tipo *torsade de pointes*, las cuales requirieron desfibrilación en diferentes oportunidades.

Se interrogó a sus familiares quienes refirieron antecedente de hipertensión arterial en tratamiento con losartan e hidroclorotiazida y describieron cuadro clínico de 15 días de evolución consistente en astenia, adinamia, hiporexia, brote en extremidades, diarrea de alto gasto y zona eritematosa en glúteo izquierdo posterior a aplicación de glucantime durante 14 días para manejo de leishmaniosis cutánea.

La paciente estuvo durante siete días en el hospital local de área rural, en donde ingresó por los mismos síntomas descritos anteriormente y allí se le detectó una medición de potasio sérico de 2,7 el cual fue corregido parcialmente y la paciente fue dada de alta al quinto día para terminar la reposición de potasio por vía oral.

A pesar de la clara asociación del glucantime con las alteraciones electrocardiográficas, su potencial arritmogénico es frecuentemente olvidado

Ante la no mejoría de los síntomas, la paciente reingresó a los dos días, con niveles de potasio de 2,25, por lo que se le reinició reposición de potasio intravenoso; sin embargo, durante la estancia presenta varios episodios de taquicardia ventricular polimórfica no sostenida, por lo que comienzan tratamiento con amiodarona a dosis de 1 miligramo/minuto por seis horas (360 mg) y posteriormente 0,5 miligramo/minuto durante las 18 horas siguientes (540 mg). Durante el tiempo de infusión la paciente se tornó hipotensa y presentó un nuevo episodio de taquicardia ventricular polimórfica tipo *torsade de pointes* que requirió desfibrilación con 100 Joules, la cual fue exitosa y posteriormente suspenden la amiodarona y realizan traslado a hospital de tercer nivel.

A la institución de tercer nivel ingresa somnolienta, deshidratada, con crépitos bibasales, desaturada, electrocardiograma con QTc largo, mayor a 500 milisegundos ([figura 1](#)) y episodios frecuentes de complejos ventriculares prematuros y taquicardia ventricular no sostenida, tipo *torsade de pointes*; posteriormente, desarrolló nuevo episodio de taquicardia ventricular polimórfica sostenida e hipotensión, por lo cual, fue llevada a sala de reanimación en donde se realizó desfibrilación exitosamente.

Existe relación directa entre la dosis y duración del tratamiento con la presencia de anomalías electrocardiográficas.

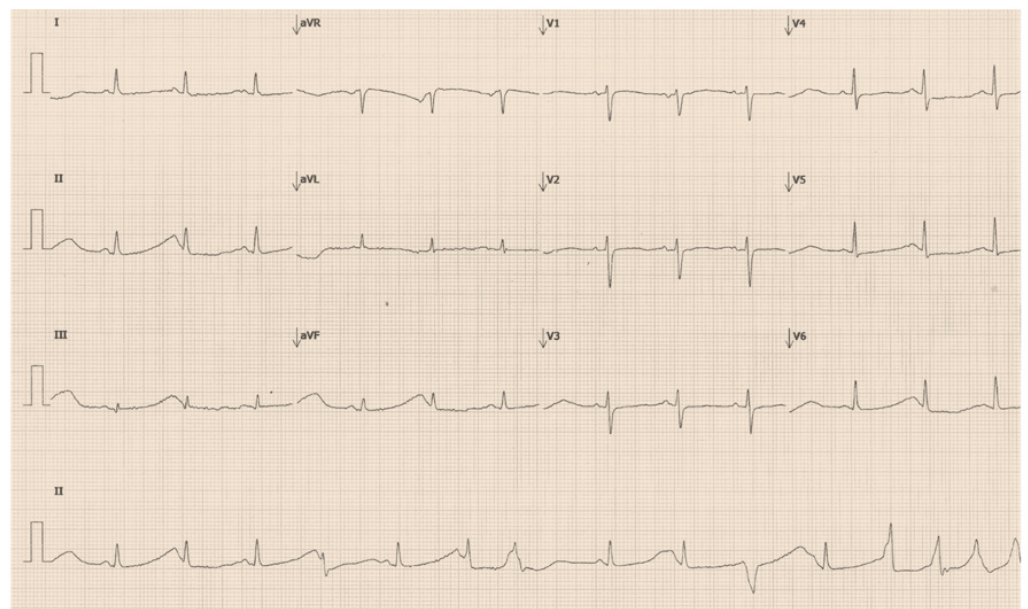
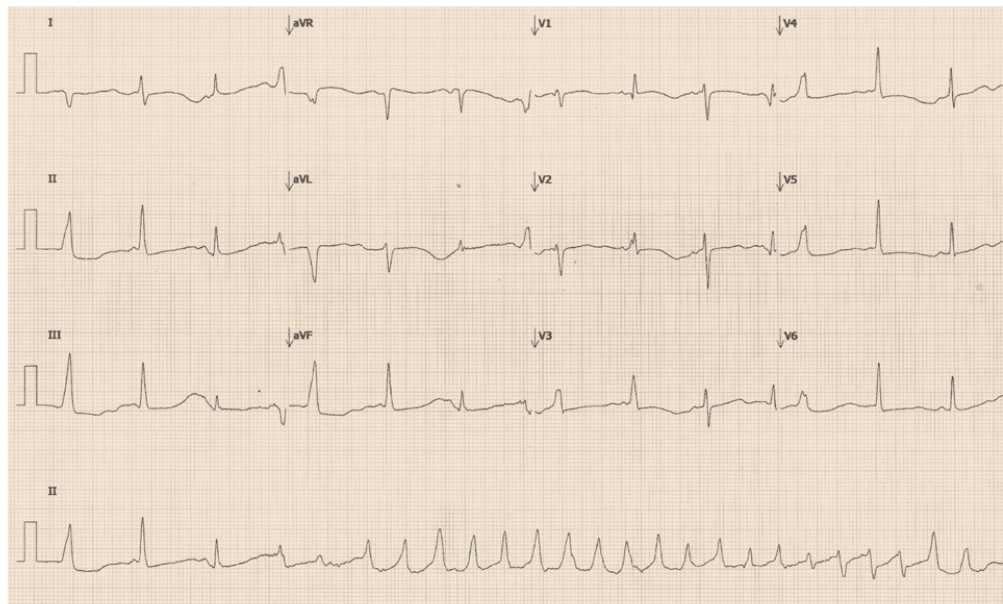


Figura 1. Electrocardiograma en ritmo sinusal con alternancia de la onda T y marcada prolongación del intervalo QT a expensas de la onda T; QTc 770-880 milisegundos, varía según la fórmula para corrección utilizada.

Se documentaron niveles de potasio sérico de 2,3, magnesio en 2,51, glucometría en 346 mg/dL, HbA1c 7,92, ALT 168 y AST 386, por lo que se inició reposición de potasio y magnesio, con mejoría eléctrica parcial; sin embargo, a las ocho horas de estancia hospitalaria, comienza nuevamente a presentar episodios repetidos de taquicardia ventricular polimórfica, requiriendo nueva desfibrilación ([figura 2](#)).

Al ser valorada por cardiología y electrofisiología se recomendó reposición estricta de iones, paso de marcapasos transvenoso para sobre-estimulación, garantizando así reducción de los periodos refractarios y disminución de la vulnerabilidad a nuevos episodios arrítmicos, goteo de isoproterenol, propranolol, sedación e intubación para

control de hipertensión simpática. Durante el paso del marcapasos presentó nuevo episodio de *torsade de pointes* que requirió desfibrilación y se dejó corrección estricta de potasio para lograr niveles por encima de 4.



Torsades de pointes es más frecuente en bradicardia.

Figura 2. Electrocardiograma donde se evidencia el inicio de taquicardia tipo *torsade de pointes* secundaria a la prolongación del intervalo QT.

A pesar de la mejoría de los niveles del potasio (3,41) y del magnesio (2,54), de la continua hidratación y de la sobre-estimulación con marcapasos, presentó nuevo episodio de taquicardia ventricular polimórfica, llevándola a fibrilación ventricular, y requiriendo desfibrilación con 200 Joules y reanimación cardiopulmonar durante 10 minutos. La paciente sale a ritmo sinusal con marcada inestabilidad eléctrica y posteriormente presentó nuevo episodio de taquicardia ventricular polimórfica *torsade de pointes*, con fibrilación ventricular y luego muerte.

Por dificultades en la consecución del isoproterenol este nunca pudo ser administrado.

Discusión

La leishmaniosis cutánea es una enfermedad transmitida por vectores (zoonótica), principalmente del género *Lutzomia* que es frecuente en el territorio colombiano. Se presenta con diferentes tasas, siendo la más alta en Guaviare (127,4 por 100 000 habitantes) y la menor en Nariño (14,8 por 100 000 habitantes), Antioquia tiene una tasa de 18,1 por 100 000 habitantes (10).

El tratamiento de elección se basa en el uso de glucantime, un compuesto que se ha relacionado con múltiples efectos adversos, entre ellos gastrointestinales, renales y cardíacos (8). Puede producir falla renal con necrosis tubular aguda y ocasionar alteraciones hidroelectrolíticas como hipocalcemia (11), tal como lo encontrado en la paciente, en quien, adicionalmente, se evidenció manejo antihipertensivo con un diurético tiazídico que potenciaba el efecto.

Los compuestos de antimonio de meglumina producen alteraciones en la repolarización cardíaca. Se ha descrito la prolongación del intervalo QTc, alteraciones del segmento ST y de la onda T, así como la generación de arritmias letales tipo *torsade de pointes* (4).

Mientras que en adultos la presencia de alteraciones electrocardiográficas en pacientes tratados con antimoniales es del 54 % y la prolongación del QTc hasta en el 20 % (12), en los niños se encuentran presentes hasta en el 34,4 % y con QTc prolongado en 11,5 % (13). Existe relación directa entre la dosis y duración del tratamiento con la presencia de anomalías electrocardiográficas. Alrededor de 4,5 % de estos pacientes desarrollan muerte súbita (14).

Varias teorías podrían explicar las alteraciones en la repolarización, entre ellas un efecto secundario a la acumulación miocárdica de compuestos pentavalentes y trivalentes (más tóxicos que los primeros); además de la dispersión de la repolarización cardíaca secundaria al bloqueo de las corrientes rectificadoras de potasio, siendo este último uno de los mecanismos que sustentan la aparición de la *torsade de pointes* (15).

Conviene seguir la guía de atención a la leishmaniosis y solicitar función renal, electrolitos y electrocardiograma a todos los pacientes antes del inicio con glucantime. Se debe recordar el seguimiento y las indicaciones de suspensión de la terapia si ocurren alteraciones en la química hepática, renal o alteraciones cardíacas.

Recientemente, se plantea que la inducción de la arritmia por los compuestos antimoniales está relacionada con el aumento de las corrientes cardíacas de calcio, sin afectar las principales corrientes de potasio, como la IKr (rápidas), IKs (lentas) e IK1 (16). Se plantea también la inhibición, por fármacos como la amiodarona, de las corrientes rectificadoras de potasio mediadas por IKr (7); así mismo que también hace presencia en el caso descrito; sin embargo, se cree que fue la inhibición de los canales de potasio hERG la causante de la alteración (7).

En el caso descrito confluyen varias alteraciones que desencadenaron la arritmia ventricular, tales como: uso de glucantime, amiodarona y de hidroclorotiazida y la alteración renal por glucantime, produciendo hipocalcemia. Es de anotar que la *torsades de pointes* es más frecuente en bradicardia (15), la misma que la paciente presentaba al ingreso a la institución.

No existe tratamiento específico para la situación descrita, por lo que se debe dar en todos los casos manejo de soporte, evitar los fármacos que prolonguen el QT, normalizar los niveles de potasio y magnesio, aumentar la frecuencia cardíaca con isoproterenol y, en caso de ser requerido, colocar marcapaso transvenoso (6). No hay guías actuales de manejo, así como tampoco existen datos de pronóstico de las alteraciones, por la ausencia de estudios a gran escala de vigilancia.

En conclusión, conviene seguir la guía de atención a la leishmaniosis y solicitar función renal, electrolitos y electrocardiograma a todos los pacientes antes del inicio con glucantime. Se debe recordar el seguimiento y las indicaciones de suspensión de la terapia si ocurren alteraciones en la química hepática, renal o alteraciones cardíacas.

Las arritmias por prolongación de QT son potencialmente amenazantes para la vida, por lo que es importante recordar que para el tratamiento antiarrítmico se deben evitar medicamentos que prolonguen aún más el QT; igualmente, se deben normalizar las alteraciones hidroelectrolíticas (especialmente, potasio y magnesio) y realizar monitoreo electrocardiográfico continuo, con el que se vigile la sobre-estimulación cardíaca temporal realizada con marcapasos, junto con el manejo beta-bloqueador.

Referencias

1. Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, Marzochi MC, Andrade CA. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Tropica*. 2011; 118(2), 87-96.
2. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, Philippides GJ, Roden DM, Zareba W. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55, 934-47.
3. Dessertenne F. Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1966; 59, 263-72.
4. Sadeghian G, Ziaei H, Sadeghi M. Electrocardiographic changes in patients with cutaneous leishmaniasis treated with systemic glucantime. *Ann Acad Med Singapore*. 2008; 37, 916-918.
5. Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *PLoS ONE*. 2017;12(9), 1-29.
6. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(6), 911-926.
7. Arcos L, Rincón C, Vanegas D, Medina R. Tormenta eléctrica y torsade de pointes asociados a tratamiento con antimoniales en un paciente con leishmaniasis cutánea. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25(4):279.e1-279.e5.
8. Castelló MT, Echánove I, Ridocci F, Esteban E, Atienza F, Cuesta G. Torsade de pointes durante el tratamiento de la leishmaniasis con antimonio de meglumina. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52, 533-535.
9. Matoussi N, Ameer HB, Amor SB, Fitouri Z, Becher SB. Toxicité cardiaque de l'antimoniate de méglumine (Glucantime®). À propos d'une observation. *Medicine et Maladies Infectieuses*. 2007; 37(3), 257-259.
10. Guía para la atención clínica integral del paciente con Leishmaniasis. Ministerio de la Protección Social Colombia. 2010.
11. Da Silva GB, Guardao EJ, De Francesco E. Kidney involvement in leishmaniasis – a review. *Braz J Infect Dis*. 2014; 18(4), 434-440.
12. 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.
13. Zaroni LZ, Brustoloni YM, Melnikov P, Consolo CE. Antimony containing drug and ECG abnormalities in children with visceral leishmaniasis. *Biol Trace Elem Res*. 2009; 132(1-3), 35-40.

14. Dapro B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J.* 2001; 3(K), K70-K80.
15. Guan Yap Y. Drug induced QT prolongation and Torsade de Pointes. *Heart.* 2003; 89(11), 1363-1372.
16. Kuryshev YA, Wang L, Wible BA, Wan X, Ficker E. Antimony-based antileishmanial compounds prolong the cardiac action potential by an increase in cardiac calcium currents. *Mol Pharmacol.* 2006; 69, 1216-1225.