

# **“Arritmia elegante” presentada por anciana de 81 años que estaba medicada con difenilhidantoina – 2010**

Dr. Raimundo Barbosa Barros

Dear Andrés: acredite. Esta senhora idosa (81 anos) estava sendo tratada pelo neurologista com diagnóstico de "epilepsia", em uso de hidantal (difenilhidantoína). As crises "epilepticas" cederam após implante de MP definitivo.

Qual é o diagnóstico eletrocardiográfico.

Um abraço

Raimundo Barbosa Barros

(ver imágenes en archivo adjunto)

# OPINIONES DE COLEGAS

Parecería que la paciente no es epiléptica, sino que tiene un SQTL, bradicardia-dependiente. Se aprecian los ciclos corto-largo-corto gracias a su BAV avanzado y a las múltiples EEVV sobre onda T, que degeneran frecuentemente en TdP.

Parece ser también que el marcapasos tiene fallos de sensado de la onda R, al menos durante las salvas de TV. Quiero pensar que durante las tiras que se nos presentan está programado a con LIF a 30 lpm, ya que no se aprecia ningún VP de escape hasta 40 lpm.

Ermengol Vallès

Dear Dr. Ermengol Vallès

El marcapaso fue implantado después. Este Holter que muestra episodios de TdP se realizó antes del marcapaso.

Raimundo Barbosa Barros

Eso tiene todo el sentido del mundo!!

Ermenegel Vallés

(traducción)

Estimado Andrés

El trazado ECG muestra los siguientes câmbios:

- 1) Bloqueo AV completo
- 2) Intervalo QT prolongado secundário
- 3) Torsade de pontes

Gracias por compartir este fantástico trazado.

Li

Zhang, Li MD

Querido Prof Andrés

Diagnóstico

- 1) Torsades de Pointes recurrentes
- 2) Factores de riesgo para TdP: Género femenino y bradiarritmia consecuencia del bloqueo AV completo

All the best

Piotr Kukla

Este es un lindo caso de bloqueo AV completo complicado con TdP recurrentes. Existe un excelente manuscrito acerca de este tema publicado en el JACC en 2007 teniendo en cuenta especialmente la duración del intervalo QT, la morfología del intervalo QT y onda T con muescas. Por favor vea abajo:

**Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M, Belhassen B, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. J Am Coll Cardiol. 2007 Jan 23;49:320-328.**

El propósito de este estudio fue definir los predictores del ECG para TdP durante bradiarritmias adquiridas. El bloqueo AV completo podría ocasionar una disminución en la regulación de los canales de K<sup>+</sup> una vez que en las formas congénitas un malfuncionamiento de estos canales de potasio lleva a anomalías de en las formas congénitas de QT prolongado. Nos pensamos que anomalías en la T como las descritas en el síndrome congénito del QT prolongado identifican pacientes con

riesgo para desarrollar TdP durante as bradiarritmias adquiridas. Se trata de un estudio caso/control donde comparamos 30 casos de TdP con 113 casos de bradiarritmias sin TdP.

Sobre a base de los criterios empleados para as formas congénitas donde se considera LQT1-like cuando tiene T de base ancha, LQT2-like cuando exitan T con escotadura; y LQT3-like cuando el ST es largo y la T tardia. Ni la FC, ni el ancho del QRS fueron preditores sin embargo el QTc, el intervalo Tp-T-end de 117ms, y LQT1-like fueron preditores de TdP. Contrariamente un patrón LQT2-like con T ppresentando muescas se observo en 55% de los pacientes con TdP pero en solo 3% de los pacientes con bradiarritmia ó complicada.

Un segundo paso basado en la duración del QT y la presencia de LQT2-like y intervalo Tp-Te prolongado identifica pacientes en riesgo para TdP.

**Raed Abu Sham'a, M.D** from Jerusalem-Palestine

Andrés,

Torsión de punta en presencia de BAVC. La describió Desertenne hace más de 40 años. Hay algunos trabajos que informan que habría alguna predisposición genética para presentarla, ya que no todos los BAVC la presentan. Saludos.

Oscar. Pellizzón

Dear Oscar: François Dessertenne of Paris publishes the first case of 'Torsade de pointes' Ventricular Tachycardia. He was born in

1917. In 1943, he became an intern and in 1948 an Assistant Professor of Medicine. He worked at the Hopital Lariboisiere in Paris and was the assistant to Prof Bouvrain and later to prof Slama.

*Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. Arch des Mal du Coeur 1966; 59:263-273*

Dessertenne F. Arch Mal Coeur Vaiss. 1966 Feb;59(2): 263-72. Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci

Querido Andrés y Raimundo, hermoso caso, Bloqueo AV completo, no puedo medir bien el QT, pero ante una Torsada de pointes, seguro tiene el QT prolongado bradicardicodependiente, sumado a esto el efecto de la Difenilhidantoina, marcapasos urgente y estimulación a 90/minutos, para homogenizar la repolarización ventricular, y además controlar el perfil electrolítico, especialmente potasio y magnesio,

Abrazo

Francisco Femenia

Queridos amigos estamos esperando las opiniones de quien deseje referente al caso de Raimundo denominado "Elegant arrhythmia".

Apenas Femenia se despachó. Crien coraje y opinen. No tengan miedo. Errar es humano.....perdonar es divino.

Yo les mando un resumen de las características de esta arritmia.

**CONCEITO:** TVP atípica ou helicoidal associada a intervalo QT longo (usualmente > 600 ms) ou aumento da amplitude da onda U com eventual rotação típica de 180° do eixo do QRS ao redor da linha de base, com variação fásica da polaridade e amplitude dos complexos QRS e passível de supressão a partir do estabelecimento de FC mais elevada. Existe uma rara forma de TdP com intervalo QT não prolongado

- .....**MECANISMO ELETROFISIOLÓGICO:** inicio por despolarizações precoces chamadas Early After Depolarizations (EADs). Este mecanismo denomina-se por atividade deflagrada (gatillada). Após a deflagração o evento é mantido por reentrada conseqüência de heterogeneidade transmural ou dispersão da repolarização onde destaca a heterogênea resposta das células localizadas dentro da espessura do miocárdio ventricular em especial as chamadas células M do miocárdio médio e profundo as quais possuem uma duração maior do que as células epi e endocárdica .
- .....**SINAL CARDINAL:** complexo QRS polimórfico, como conseqüência de rotação dos ápices dos QRS de até 180° ao longo da linha de base: “efeito sacarolha” (tirabuzón) o balanceio (“swinging pattern” de Marriot).
- .....**DURAÇÃO USUAL:** de 20 complexos.
- .....**FREQÜÊNCIA CARDÍACA:** de 300 bpm (usualmente 250 bpm).
- .....**REPERCUSSÃO CLÍNICA:** assintomáticas, pré-síncope síncope ou degeneração em FV com parada cardio-respiratória.
- .....**INÍCIO:** por uma extra-sístole de acoplamento longo, tardio ou telediastólica, porém com fenômeno R sobre T. Freqüente ocorrência após pausas por “seqüência longa-curta” ou na eventualidade de bradiarritmias, bloqueios

atrioventricular completo (AV) e prolongamento abrupto do intervalo PR

➤.....**FIM:** Espontâneo ou excepcionalmente degenera em FV.

➤.....**AS CAUSAS MAIS COMUNS:** Bradiarritmia severa, desequilíbrio eletroítico, Hipopotassemia, drogas.

## **I) TORSADE DE POINTES (TdP): LONGO**

➤.....**SÍNDROME DE QT LONGO ADQUIRIDO OU IATROGÊNICO**

➤.....**FORMAS HEREDO FAMILIARES, CONGÊNITAS ou IDIOPÁTICAS”;**

➤.....**FORMAS ESPORÁDICAS OU NÃO FAMILIARES.**

## **II) SEM PROLONGAÇÃO DO INTERVALO QT OU TAQUICARDIAS VENTRICULARES POLIMÓRFICAS VERDADEIRAS**

### **A) COM CARDIOPATIA ESTRUTURAL**

➤.....**Associada com doença coronária crônica e dano miocárdico prévio**

➤.....**Associada com Isquemia Aguda do Miocárdio ou infarto**

➤.....**Associada com angina variante de Prinzmetal**

➤.....**Associada com disfunção ventricular grave**

### **B) SEM CARDIOPATIA ESTRUTURAL**

➤.....**Doença de Brugada;**

➤.....**Fibrilação ventricular idiopática genuína (FVIG);**

➤.....**Variante de acoplamento curto de TdP sensível ao Verapamilo ou TVP “tipo Leenhardt”;**

➤.....**TVPC.( Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica)**

### **C) OUTRAS**

- .....Taquicardia ventricular alternante ou pleomórfica
- .....Taquicardia ventricular bidirecional

### **3) TAQUICARDIA VENTRICULAR PSEUDO POLIMÓRFICA (TVPP)**

**TVM COM CAPTURAS OU FUSÕES FREQUÊNTES.**

**CLASSIFICAÇÃO DAS TdP**

**EM GERAL, MUITAS SÃO DESENCADEADAS DENOMINA DE “SEQUENCIA LONGA-CURTA”**

- .....**ADQUIRIDAS, SECUNDÁRIAS, PAUSAS DEPENDENTES OU BRADICÁRDICO DEPENDENTES: OCORREM PERANTE UMA DIMINUIÇÃO CRÍTICA DA FC E ESTAM ASSOCIADAS A SIGNIFICATIVO AUMENTO DO INTERVALO QT-U;**
- .....**CONGÊNITAS, HEREDOFAMILIARES OU ADRENÉRGICO DEPENDENTES: OCORREM POR ESTRESSE FÍSICO E/OU PSÍQUICO;**
- .....**INTERMEDIÁRIAS: MISTURAM CARACTERÍSTICAS DAS ANTERIORES.**

#### **TRATAMENTO**

**MEDIDAS EFETIVAS:**  $\beta$ -bloqueadores, tonsilato de bretílio, difenilidantoina, associação de  $\beta$ -bloqueadores e difenilidantoina ou  $\beta$  bloqueadores associados a marcapasso permanente.

Nos casos refratários, simpaticectomia esquerda ou cardiodesfibriladores implantáveis.

#### **I) RECOMENDAÇÕES NÃO-FARMACOLÓGICAS:**

- 1) Limitação de atividade física**
- 2) Orientação de que o tratamento será mantido em longo prazo**

**3) Investigación diagnóstica em todos os membros da família (“screening of family members”)**

**II) TERAPIAS ANTIADRENÉRGICAS:**

**1) Beta-bloqueadores**

**2) Cirurgia de Simpaticectomía Torácica Vídeo**

**Assistida: VATS (“Video-Assisted Thoracoscopic Sympathectomy”).**

**III) OUTRAS DROGAS: Mexiletine pela via oral**

**IV) MARCAPASSO**

**V) CARDIOVERSOR DESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL (ICD)**

**TRANSPLANTE CARDÍACO**

**ORTÓPTICO**

Opiniones del Dr. Andrés R. Pérez Riera

Estimado Maestro Perez Riera y Dr Raimundo:

Que otras drogas se encontraba ingiriendo? Piensan que la difenilhidantoína tiene algun rol en la arritmia que presenta?

La difenilhidantoína puede en algunos pacientes prolongar el PR y bradicardia. Es una droga que como bloqueador de los canales de sodio cardíacos, la fenitoína tiene efectos como antiarrítmico IB. Bloqueo del canal de Na por asociación/disociación rápida. Suele acortar así mismo el QT. Puede provocar bloqueo sinoauricular; bradicardia sinusal; bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado; Síndrome de Adams-Stokes.

Pero en este caso me impresiona que la disminución del aclaramiento de la misma con BAV de alto grado y BAVC.

SQTL adquirido por bradicardia y torsión de punta, asociado con el uso de difenilhidantoína.

Saludos

Martin Ibarrola

Prezado Martin o caso não é meu. O Dr Raimundo poderá te responder a tua indagação

Eu te envio um resumo que eu fizera há algum tempo sobre a droga

**Difenilhidantoína ou fenitoína**

## Estrutura

### 5-5 difenilhidantoína. Barbitúrico-símil.

Classe: IB da classificação de Vaughan & Williams. IB: Droga de cinética rápida de união e liberação com o canal de sódio ( Mexiletina, tocainida, lidocaina, apridina e difenilhidantoína) Não reduzem a  $V_{máx.}$  e encurtam o potencial de ação. Por possuírem ta cinética rápida não afetam o QRS e o intervalo JT.

#### Nome comerciais:

- .....Fenital ( cristália) só ampolas para via EV.
- .....Epelin ( Parke Davi).
- .....Fenitoina( Cristália).

#### Apresentação:

- .....Comprimidos: 100mg e 200mg.
- .....Ampolas: com 5ml contendo 250mg ( 50mg/ml).

#### Posologia:

- .....Adultos: Endovenosa: deve administra-se cada 5 minutos dose de 100mg ( 2ml) até um máximo de 100mg/24h no primeiro dia e 500mg no segundo. Aumenta o teor plasmático e  $4\mu\text{g/ml}$  a cada dose. Nunca administrar em infusão venosa pela sua acentuada alcalinidade. Não usar por via IM ( necrose de tecidos).
- .....Crianças: Oral: lenta. 6 mg/ Kg/dia. Após 7 dias se atinge o valor plasmático tável.

#### Farmacocinética:

##### Absorção:

- A) Pico de concentração plasmática pela via oral: Completa e lenta pela via oral com pico plasmático em 10h.
- B) Transporte plasmático: 90% unida a albumina. Situaçõ de hipoalbuminemia aumentam a percentagem de droga livre e conseqüentemente efeito medicamentoso com dose menor.
- C) Vida média  $T^{1/2}$ : 22h. Mais longa com valor plasmáticos acima de  $10\mu\text{g/ml}$  .
- D) Órgãos que metabolizam a droga: Fígado. Por parahidroxilação no retículo plasmático liso hepático transforma-se no metabólito PHFH ou 5-fenil-5-parahidroxifenilhidantoína inativo. Hepatópatas podem aprentar intoxicação fácil. 3% elimina-se inalterada pela urina. 95% passa ao LCR.
- E) Concentração plasmática terapêutica:  $18\mu\text{g/ml}$ . Acima de 20 aparecem efeitos colaterais. Os niveles plasmáticos terapêuticos da fenitoina para a maioria dos pacientes está entre 10 e 20 microgramos/mL.

##### Mecanismos de ação sobre as propriedades funcionais do coração:

###### ➤.....Automatismo

Deprime nos átrios.

No nó sinusal pode deprimir no caso de doença do nó.

Deprime nas fibras de Purkinje se aumentado pela digital.

###### ➤.....Dromotropismo

- Aumenta a condução no nó A-V parcialmente por efeito vagolítico. Antagoniza o efeito da digital. Pode ocasionar alargamento do A-H como efeito colateral.
- Aumenta a velocidade de condução no sistema His-Purkinje por aumento na voltagem da fase 0.

###### ➤.....Excitabilidade

- Batmotrópica negativa: efeito tabilizante de membranas.

###### ➤.....Contractilidade:

- Importante é salientar que a droga opõe-se aos efeitos da digital com exceção dos inotrópicos. Mínimo efeito depressor na administração rápida.

#### Efeitos sobre o eletrograma

- .....Pode encurtar o A-H.
- .....Não afeta o tempo V e H-V.
- .....Diminui a duração do potencial de ação e o período refratário efetivo no sistema His-Purkinje( droga da classe IB).

#### Modificações sobre o ECG:

- .....Ritmo:
- .....FC: bradicardia por depressão do automatismo sinusal.
- .....Onda P:
- .....PR: pode diminuir ( normalização) na presença de bloqueio A-V de graus diversos por intoxicação digital em parte por efeito anticolinérgico.
- .....Duração do QRS Não afeta.
- .....QTc: Não afeta o JT por ser droga do grupo IB de cinética rápida.

#### Indicações

##### Cardiológicas

- .....Em geral todas as arritmias por intoxicação digital: 92% de eficácia.
- .....Taquicardia atrial com bloqueio A-V ou sem ele.
- .....Bigeminismo.
- .....Taquicardia juncional.
- .....Taquicardia ventricular.

##### Neurológicas

- .....Grande mal.
- .....Prevenção e tratamento de convulsão pós-cirurgia neurológica.
- .....Tratamento como segunda linha de neuralgia do trigêmeo.

##### Contra-indicação:

- .....Hipotensão.
- .....Bradiarritmias significativas.
- .....Bloqueio AV avançado.
- .....Infarto agudo.
- .....ICC severa.
- .....Hipersensibilidade.

#### Efeitos colaterais

##### A)Neurológicos

- .....Visão turva.
- .....Nistagmus horizontal inoquo
- .....Oftalmo paresia
- .....Ataxia cerebral em dose tóxica
- .....Vertigem.
- .....Marcha instável.
- .....Confusão mental.
- .....Discinias: coréia, distonia e tremor.

##### B) Hematológicos

- .....Anemia megaloblástica ácido fólico sensível.
- .....Pancitopenia.
- .....Agranulocitose.

##### C) Cardiológicos

- .....Hipotensão.
- .....Alargamento do A-H.
- .....Depressão sinusal.
- .....Depressão dos marcapassos intranodais.
- .....Parada cardíaca com morte súbita por assistolia nos casos com intoxicação digitálica e transtornos de condução intraventricular significativos.
- .....Miocardite
- .....Miopericardite fulminante
- .....Arritmias no embrião
- .....Depressão cardíaca quando co-existe hipotermia administração da droga pode levar a efeitos cardíacos graves em crianças

#### D) Gastrointestinais

- .....Náusea.
- .....Vômitos.
- .....Constipação.

#### E) Cutâneo-mucosos

- .....Hiperplasia gengival: 20% com hidantoínatos.
- .....Hirsutismo.
- .....Exantemas.
- .....Dermatite exfoliativa, ampolar ou purpúrica.
- .....Purple glove syndrome (PGS) É uma rara complicação quando administrada via EV. Consiste em dolo, edema e descoloração no local da injeção que se espalha a região distal do dedo.

#### Efeitos sobre o binômio mãe/feto-lactante

Ocasionalmente aumenta a incidência de malformações fetais conhecidas como síndrome hidantoínica fetal: lábio leporino, fenda palatina, cardiopatias congênitas e a síndrome fetal por hidantoína: microcefalia, déficit do crescimento pré-natal e oligofrenia.

Há evidências da teratogenicidade da fenitoína, causando o que Smith e Jones, em seu *Recognizable patterns of human malformation*, chamam *síndrome hidantoínica fetal*. Há evidências contra este fato. Um ensaio duplo cego consistiu em perguntar aos médicos acerca de se eram capazes de distinguir, mediante uma fotografia, que crianças apresentavam dita síndrome; concluiu-se que os médicos não foram capazes de ver os sintomas, deixando em questão a existência de esta síndrome. Se estão coletando dados do Epilepsy and Antiepileptic Drug Preg Registry. O CDC lista a síndrome hidantoínica fetal como uma regra para diagnosticar a síndrome alcoólica fetal (SAF), devido a os sintomas faciais e intelectuais ocultos.

Classificação da FDA: Classe X: Evidências claras de risco fetal baseado em experiência em humanos. Totalmente contra-indicados em grávidas.

Interação medicamentosas:

- .....Fármacos que aumentam seu nível plasmático por inibição das enzimas hepáticas metabolizadoras da droga:
  - .....Diazepam, trógenos, cumarínicos, isoniazida, dissulfiram, cloranfenicol, cimetidina e fenibutazona.
  - .....Diminuem os níveis plasmáticos
  - .....Barbitúricos
  - .....Carbamezapina.

C) alteram a percentagem de droga unida a proteína aumentando a forma livre

- .....Ácido acetil-salicílico.
- .....Sulfafurazol.

➤.....Ocasionam maior efetividade da droga com níveis plasmáticos menor.

**Andrés R. Pérez Riera**

Aos colegas do foro.

A paciente estava usando sómente a difenilhidantoína. Não acredito que o BAV total tenha relação direta com a droga. Nesta dosagem ela tem ação vagolítica (facilita a condução AV).

Um abraço à todos

Raimundo Barbosa Barros