



Bradycardia y convulsiones: una relación multicausal

Bradycardia and seizures: a multi-causal relationship

Julián D. Valencia, MD.⁽¹⁾; Douglas E. Rodríguez, MD.⁽¹⁾; Jaime F. Valdés, MD.⁽¹⁾; Yuli A. Russi, MD.⁽¹⁾; Guillermo Mora, MD.⁽²⁾

Bogotá, Colombia.

La disfunción del nodo sinusal consiste en una alteración en la generación del impulso en el nodo sinusal. Su principal causa es la degeneración fibrosa del tejido sinusal. Los casos asociados a convulsiones son multicausales y se deben a los efectos cardiodepresores de los anticonvulsivantes o de sus diluyentes; así mismo se pueden presentar casos de bradicardia y asistolia inducidos por las descargas epilépticas.

Se expone el caso de una paciente con *status* epiléptico tratada con fenitoína endovenosa, quien recibía previamente carbamazepina y desarrolló disfunción del nodo sinusal considerada como un efecto secundario tóxico de su medicación anticonvulsivante.

PALABRAS CLAVE: nodo sinoatrial, arritmias, sistema nervioso, Farmacología.

Sinus node dysfunction is an alteration in the impulse generation in the sinus node. Its main cause is the fibrous degeneration of the sinus tissue. Cases associated with seizures have multiple causes and are due to the cardio-depressant effects of anticonvulsants or its diluents. Likewise, there may be cases of bradycardia and asystole induced by epileptic discharges.

Here is presented the case of a female patient with status epilepticus who was treated with intravenous phenytoin and was previously receiving and developed sinus node dysfunction which was considered as a toxic side effect of her anticonvulsant medication.

KEYWORDS: sinoatrial node, arrhythmia, nervous system, pharmacology.

Rev Colomb Cardiol 2014; 21(1): 48-51.

Introducción

Con frecuencia se observan arritmias cardiacas en pacientes con convulsiones; la más común es la taquicardia sinusal, que ocurre en más del 90% de los casos y usualmente no tiene ninguna consecuencia. Las bradiarritmias son menos frecuentes y se han relacionado con

el desarrollo de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP, su sigla en inglés). Se presenta un caso de síndrome convulsivo relacionado con disfunción sinusal y se describen las diversas posibilidades diagnósticas.

Descripción del caso

Paciente de género femenino, de 82 años de edad, quien ingresó a urgencias con doce horas de evolución de cuatro episodios convulsivos tónicos generalizados, sin recuperación completa del estado de conciencia entre los mismos. Tenía antecedentes de epilepsia en tratamiento con carbamazepina 200 mg VO/día cada 12 horas, hipertensión arterial tratada con amlodipino 5 mg VO/día e hidroclorotiazida 12,5 mg VO/día; diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina NPH 7 UI cada noche, enfermedad coronaria (infarto agudo del miocardio diez meses) en tratamiento con clopidogrel 75 mg VO/día,

Cardiología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

(1) Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

(2) Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Guillermo Mora, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Correo electrónico: gmorap@unal.edu.co

Recibido: 21/05/2013. Aceptado: 13/09/2013.

lovastatina 20 mg/VO día y aspirina 100 mg VO/día, y antecedente de bloqueo aurículoventricular de tercer grado tres meses antes, de origen farmacológico (se desconoce medicamento causal). Ingresó a urgencias con presión arterial: 139/74, FC: 144 lpm, FR: 20, T°: 36,8, SatO₂ 92% FiO₂ al 21%, y peso: 55 kg.

Se consideró *status* convulsivo y se inició dosis de impregnación de fenitoína endovenosa (1 g IV, 18 mg/kg, para pasar en 40 minutos). De manera concomitante con la administración del medicamento, se documentó fibrilación auricular paroxística con respuesta ventricular rápida (figura 1), la cual se autolimitó con líquidos endovenosos. Posterior a la administración de la fenitoína, se

tornó hipotensa y bradicárdica (figuras 2 y 3) y se decidió suspender la infusión del medicamento. Los siguientes son los resultados de los laboratorios de ingreso: calcio 9,68 mg/dL, sodio 134,8 meq/L, potasio: 4,02 mmol/L, cloro 89,5 mmol/L, creatinina 0,93 mg/dL, BUN: 12,2 mg/dL, glucemia: 191 mg/dL, proteínas totales 7,14 g/dL, albúmina 3,6 g/dL, ALT 20 U/L, AST 23 U/L, bilirrubina total 0,66 mg/dL, bilirrubina directa 0,02 mg/dL, bilirrubina indirecta 0,64 mg/dL. Hemograma: leucocitos 20.600, neutrófilos 16.800, Hb: 15,9 g/dL, Hto: 48,7%, plaquetas: 402.000. Troponina I: (0,015 ng/mL) negativa. PCR negativa. Tiempo de protrombina: 14,9 segundos (control normal 14), TTP: 24,2 segundos (control normal 29,6).

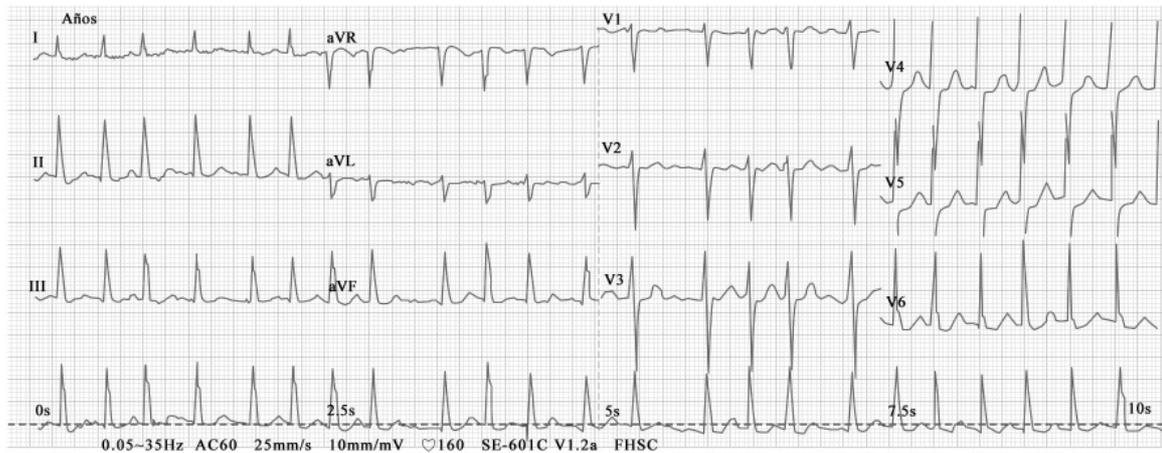


Figura 1. Fibrilación auricular con respuesta ventricular no controlada.



Figura 2. Ritmo regular, con complejo QRS estrecho, con onda P retrógrada, 55 latidos minuto; compatible con ritmo de la unión con conducción VA.

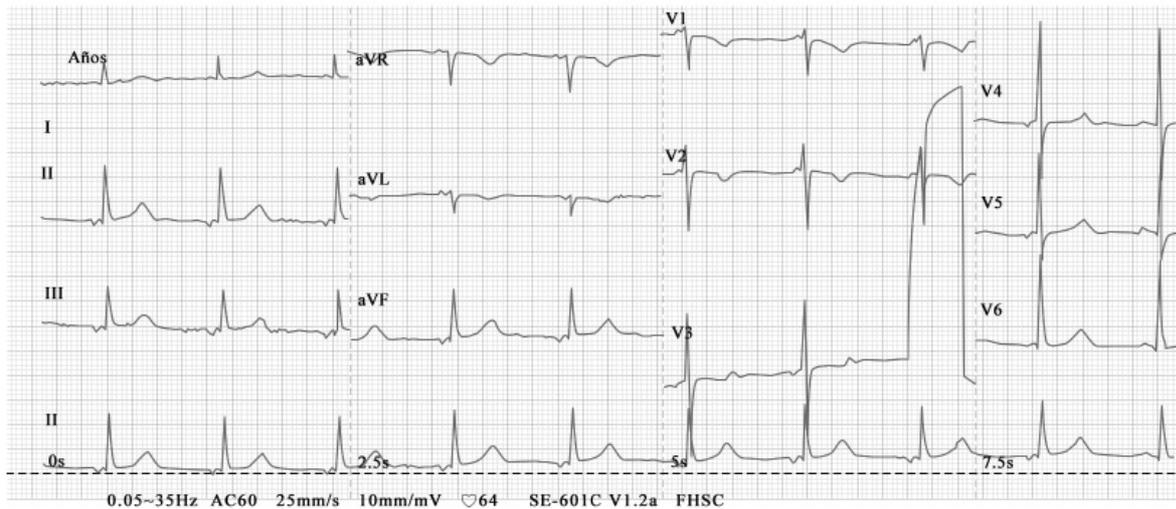


Figura 3. Ritmo regular, con complejo QRS estrecho, con onda P negativa que precede cada QRS, 66 latidos minuto; compatible con ritmo nodal alto.

El ecocardiograma reveló hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con función sistólica conservada; FEVI 60%. El Holter mostró fibrilación auricular paroxística, extrasistolia auricular y ventricular frecuentes y taquicardia auricular no sostenida frecuente. No se evidenciaron cambios de disfunción sinusal.

Discusión

La disfunción del nodo sinusal incluye diversos trastornos que afectan la generación del impulso en el nodo sinusal y su transmisión en las aurículas. Se puede presentar como bradicardia sinusal persistente, pausas o paradas sinusales, bloqueo sinoauricular, incompetencia cronotrópica y síndrome de bradicardia-taquicardia. La edad promedio de aparición es de 68 años, afecta a ambos sexos por igual y representa el 50% o más de los implantes permanentes de marcapaso en los Estados Unidos (1).

La fibrosis degenerativa del tejido sinusal es la causa más común. Ciertas enfermedades como la amiloidosis, las colagenopatías, la enfermedad de Chagas y la hemocromatosis son algunas de las causas intrínsecas. Una causa extrínseca común, aunque posiblemente subregistrada, es la disfunción del nodo sinusal secundaria a medicamentos como digitálicos, bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos, betabloqueadores, agentes simpaticolíticos y múltiples medicamentos antiarrítmicos (2). En los pacientes con síndrome convulsivo

y bradiarritmias existen varias posibilidades diagnósticas que incluyen efectos secundarios de medicamentos anticonvulsivantes o bradicardia ictal, la menos común.

La infusión intravenosa de fenitoína puede causar arritmias, hipotensión y colapso cardiovascular, aun a velocidades de infusión recomendadas. Es un potente medicamento antiarrítmico de la clase IB, que puede tener efectos proarrítmicos al igual que el resto de bloqueadores de canales de sodio. Existen reportes en la literatura médica que asocian el uso de fenitoína a casos de bradiarritmias fatales y no fatales, con dosis variables del medicamento (3). Se conoce, mediante estudios electrofisiológicos de pacientes con disfunción del nodo sinusal, que la fenitoína intravenosa induce prolongación de la longitud del ciclo espontáneo y del tiempo de recuperación del nodo sinusal, los cuales pudieran explicar los efectos depresores sobre el nodo sinusal y la aparición de bradiarritmias en pacientes predispuestos (4). Sin embargo hay pacientes con disfunción del nodo sinusal, que no presentan estas alteraciones a pesar de la administración del medicamento. La paciente del caso presentó el evento de disfunción del nodo sinusal luego del inicio de fenitoína, el cual fue tan severo que obligó a suspender la medicación. Existen factores metabólicos, tales como hiponatremia, hiperbilirrubinemia e hipalbuminemia, que pueden favorecer la alteración en la conducción del impulso eléctrico inducido por la fenitoína (5). En la paciente no se detectaron tales anormalidades.

Algunos autores han considerado que gran parte del efecto depresor del nodo sinusal está más influenciado por los diluyentes que por la misma fenitoína. Hay varios preparados farmacéuticos del medicamento para uso parenteral; el más utilizado en nuestro medio es la Fenitoína sódica, la cual tiene como excipientes etanol 10%, propilenglicol, hidróxido sódico y agua. Al respecto, se ha demostrado que la infusión rápida de propilenglicol produce bradicardia, hipotensión y bloqueo del sistema nervioso simpático y por ello se ha considerado a este agente como el principal responsable de la toxicidad cardiovascular a la fenitoína (4). Estudios en animales han demostrado que las preparaciones endovenosas de ésta producen efectos depresores cardíacos transitorios (1-4 minutos) tales como asistolia, hipotensión arterial y disminución del flujo pulmonar y de las arterias renales (6). En humanos no hay estudios al respecto.

Pero, no solo la fenitoína puede producir disfunción del nodo sinusal. Los efectos adversos cardiovasculares de la carbamazepina, algunos de los cuales pueden ser fatales, incluyen falla cardíaca congestiva, hipertensión, hipotensión, síncope, edema, tromboflebitis, tromboembolia venosa, agudización de la enfermedad coronaria, arritmias y bloqueo AV (7). Se han reportado también efectos antiarrítmicos y supresión de la automaticidad del nodo sinusal y de la conducción AV en algunos casos. La bradicardia sinusal es una complicación mayor de la carbamazepina, que compromete principalmente a los individuos con disfunción del nodo sinusal latente (8). El mecanismo de alteración de la conducción inducido por la carbamazepina, se atribuye a sus acciones electrofisiológicas combinadas. Sus efectos cronotrópicos y dromotrópicos negativos pueden producir síntomas, especialmente en mujeres ancianas (8). En algunos casos la infusión intravenosa de fenitoína ha demostrado que puede agravar el bloqueo AV inducido por la carbamazepina. El bloqueo AV completo, la bradicardia sinusal y la bradicardia nodal, se han reportado en pacientes que reciben carbamazepina para neuralgia del trigémino a dosis de 400 mg, 1.000 mg y 800 mg respectivamente (8). También se ha reportado un caso de síncope cardiogénico por disfunción del nodo sinusal inducido por carbamazepina prescrita para epilepsia psicomotora (9). La paciente del caso recibía carbamazepina de manera crónica, hecho que pudo haber influido en el desarrollo de disfunción del nodo sinusal con la infusión de fenitoína y eventualmente pudo interactuar en el diagnóstico previo de posible bloqueo AV completo.

Finalmente, cabe mencionar el síndrome de bradicardia ictal, el cual es un diagnóstico infrecuente, en el que la bradicardia es consecuencia de descargas epilépticas generalmente originadas en el lóbulo temporal. La respuesta simpática predomina durante la mayoría de las crisis epilépticas produciendo taquicardia. Las alteraciones electrocardiográficas relacionadas con crisis epilépticas ocurren en el 40%; la mayor parte son taquicardias sinusales (90%), aunque también se describen extrasístoles auriculares y ventriculares, bradicardias, pausas sinusales y asistolia. La bradicardia ictal es rara y ocurre en menos del 5% de los casos; en su mayoría se origina por activación de la corteza temporal. Si bien se ha descrito una predominancia del hemisferio izquierdo, se han reportado casos de bradicardia por activación del hemisferio cerebral derecho y también bilateral. La asistolia ocurre entre 0,3% y 2,4% de los pacientes con epilepsia refractaria (10). Como consecuencia lógica, en estos pacientes se debe evitar el uso de fenitoína, carbamazepina, barbitúricos y benzodiazepinas. En el caso expuesto este diagnóstico es menos probable ya que el evento de bradicardia no coincidió con convulsiones sino con la administración de fenitoína.

Conclusión

Se presentó el caso de una paciente tratada con fenitoína endovenosa, que recibía previamente carbamazepina y desarrolló disfunción del nodo sinusal, hecho que fue considerado como un efecto secundario tóxico de su medicación anticonvulsivante.

Bibliografía

1. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradiarritmias y bloqueos de la conducción. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65: 656-667.
2. Adan V, Crown LA. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. *Am Fam Physician.* 2003; 67: 1725-1732.
3. Adams BD, Buckley NH, Kim JY, Tipps LB. Fosphenytoin may cause hemodynamically unstable bradydysrhythmias. *J Emerg Med.* 2006; 30: 75-79.
4. Tsuchioka Y, Yamaoka K, Hashimoto M, Yamamoto M, Sueda T, Matsura H, et al. Electrophysiological effects of diphenylhydantoin in patients with sinus node dysfunction. *Japan Heart J.* 1986; 27: 159-166.
5. Su CH, Kung CT, Wang YC, Lu CH. Life-threatening cardiotoxicity due to chronic oral phenytoin overdose. *Neurology India.* 2009; 57: 200-202.
6. Gross DR, Kitzman JV, Adams HR. Cardiovascular effects of intravenous administration of propylene glycol and of oxytetracycline in propylene glycol in calves. *Am J Vet Res.* 1979; 40: 783-791.
7. McEvoy GK. American Hospital Formulary Service. Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2007. p. 2221.
8. Takayanagid K, Hisauchi I, Watanabe J, Maekawa Y, Fujito T, Sakai Y et al. Carbamazepine-induced sinus node dysfunction and atrioventricular block in elderly women. *Japan Heart J.* 1998; 39: 469-479.
9. Hewetson K, Ritch AES, Watson RDS. Sick sinus syndrome aggravated by carbamazepine therapy for epilepsy. *Postgrad Med J.* 1986; 62: 497-498.
10. Monté C, de Krom M, Weber W, de Zwaan C, Van Kranen-Mastenbroek V. The ictal bradycardia syndrome. *Acta Neurol Belg.* 2007; 107: 22-25.