

## Caso Clínico

# Hipopotasemia severa resistente e intervalo QTc torsadogénico inducido por Imipenem

## Severe resistant hypokalemia and torsadogenic QTc interval induced by Imipenem

Fiama Caimi, Mario Barreto, Sabrina Carrera, Bruno Strada, Atilio Abud

Cardiología Grupo San Gerónimo, Santa Fe, Argentina

**INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO**

Recibido el 18 de Noviembre de 2019

Aceptado después de revisión el

17 de Enero de 2020

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)Los autores declaran no tener  
conflicto de intereses**Palabras clave:**

Imipenem.

Hipopotasemia.

Intervalo QT prolongado.

**Keywords:**

Imipenem.

Hypokalemia.

Prolonged QT interval.

**RESUMEN**

Imipenem es un antibiótico del subgrupo de los carbapenemes, de amplio espectro por poseer actividad frente a gram positivos, gram negativos y anaerobios. Se utiliza fundamentalmente en infecciones nosocomiales graves por bacterias multirresistentes y con sospecha de gérmenes productores de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE), según epidemiología local.

Se reporta el caso de un hombre de 62 años admitido institucionalmente con diagnóstico de neumonía intrahospitalaria, que presentó hipopotasemia resistente al tratamiento y severa prolongación del intervalo QTc; efecto adverso inusual asociado al tratamiento con Imipenem, que se resolvió favorablemente al suspenderse la administración del fármaco.

**Severe resistant hypokalemia and torsadogenic QTc interval induced by Imipenem****ABSTRACT**

Imipenem is an antibiotic from the subgroup of carbapenems that has a broad spectrum of activity against Gram positive, Gram negative and anaerobic bacteria. It is mainly used in severe nosocomial infections due to multidrug resistant bacteria and with the suspicion of germs producing extended spectrum Beta-lactamases (ESBL), according to local epidemiology.

We reported the case of a 62-year-old man admitted to our institution with a diagnosis of intrahospital pneumonia, who presented hypokalemia resistant to treatment and severe QTc interval prolongation; an unusual adverse effect associated with the treatment with Imipenem.

**INTRODUCCIÓN**

La prolongación del intervalo QT de causa genética o adquirida es la expresión de una alteración en la función de las corrientes repolarizantes que constituyen el potencial de acción del miocardio ventricular.

El intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca (QTc) se considera prolongado cuando es mayor de 450 mseg en hombres y 470 mseg en mujeres; valores superiores a 500 mseg se asocian con mayor riesgo de Torsades de Pointes (TdP)<sup>1,2</sup>.

Los pacientes hospitalizados tienen alta prevalencia de QTc prolongado y conforman una población de alto riesgo para Torsades de Pointes<sup>3</sup>. La causa más frecuente de Intervalo de QTc largo adquirido es el uso de fármacos, algunos de los cuales son frecuentemente empleados en la práctica clínica: drogas antiarrítmicas (Quinidina, Procainamida, Disopiramida, Sotalol, Amiodarona), antidepresivos (Fluoxe-

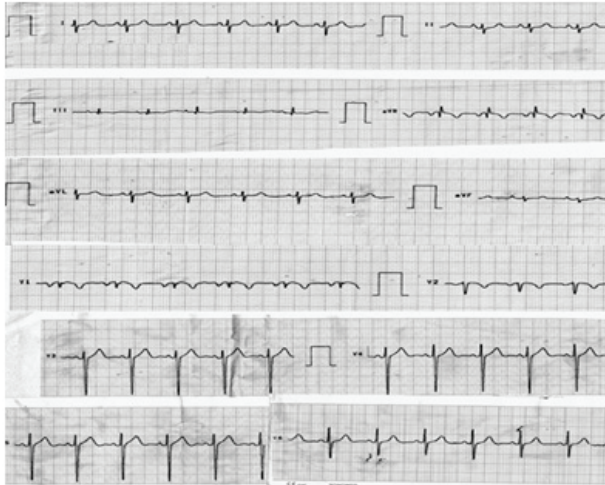
tina, Amitriptilina), antipsicóticos (Haloperidol) y agentes antimicrobianos (Claritromicina, Eritromicina, Fluconazol, Levofloxacina, Trimetoprima-Sulfametoxazol, etc.)<sup>4,5,6</sup>.

La presencia de una susceptibilidad genética y de otros factores de riesgo (sexo femenino, bradicardia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, etc.) predisponen a la prolongación del intervalo QTc inducido por drogas y promueven la aparición de TdP<sup>7,8</sup>.

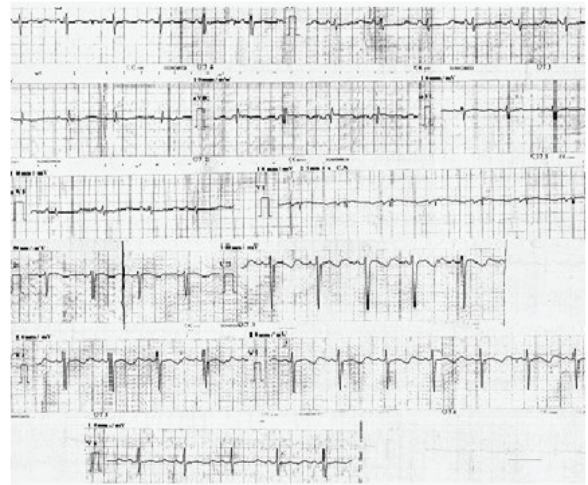
Se reporta un caso clínico inusual de hipopotasemia resistente al tratamiento con severa prolongación del intervalo QTc asociado a Imipenem.

**CASO CLÍNICO.**

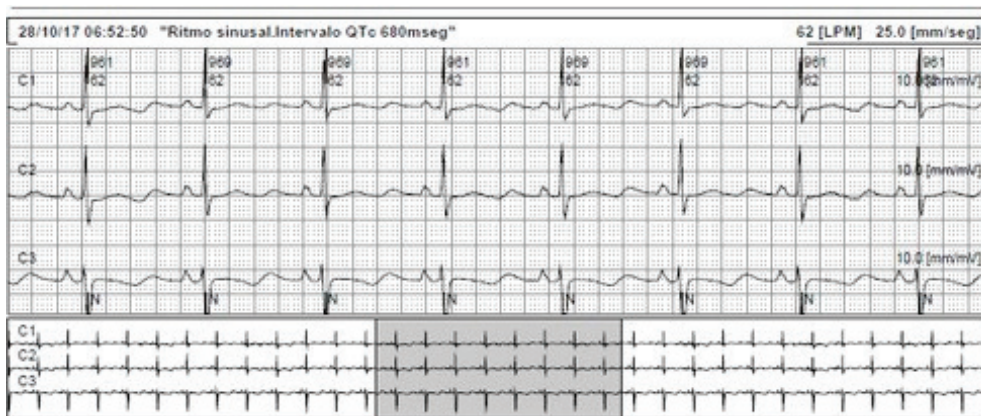
Varón de 62 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, ex tabaquista, enfermedad pulmonar obstructiva crónica con requerimiento de oxígeno domici-



**FIGURA 1.**  
Ritmo sinusal, intervalo QTc 450 msec



**FIGURA 2.**  
ECG: Ritmo sinusal, intervalo QTc 600 msec



**FIGURA 5.**  
Holter: Ritmo sinusal, intervalo QTc 680 msec

liario y cáncer de pulmón activo con lobectomía reciente. Quince días atrás internación por neumonía adquirida de la comunidad (NAC) que respondió a tratamiento médico con Piperacilina/ Tazobactam 4.5 gr. endovenoso (EV) cada 6 horas (hs).

A 7 días del alta sanatorial, es readmitido con diagnóstico de neumonía intranosocomial. El resultado de los test de laboratorio (K+ 3.8 meq/l, Na+142 meq/l), calcio, magnesio y estado ácido base normales al ingreso. (PH 7.42, PCO<sub>2</sub> 42, PO<sub>2</sub> 85%, HC0<sub>3</sub> 26.9, EB +3.1 saturación O<sub>2</sub> 96.6%).

El electrocardiograma (ECG) presento ritmo sinusal con un intervalo QTc de 450 msec (FIGURA 1).

Se inició tratamiento con Imipenem 500 mg EV cada 6 hs, oxigenoterapia y nebulizaciones con salbutamol y bromuro de ipratropio cada 4 hs.

Al octavo día de internación refiere palpitations y episodio pre sincopal. En el ECG y en un estudio Holter de 24hs se constata ritmo sinusal con intervalo QTc de 680 msec (FIGURAS 2 Y 3). En el laboratorio destaca hipopotasemia severa (2 Meq/l), con alcalosis metabólica (PH

7.62, PCO<sub>2</sub> 56.4, PO<sub>2</sub> 64%, HC0<sub>3</sub> 56.4, EB+ 34, Sat O<sub>2</sub> 95%) y el **ecocardiograma** constata ausencia de cardiopatía estructural.

Se suspende el salbutamol y se inicia reposición continua y cargas de CIK EV. Debido a la persistencia de la hipopotasemia severa (K+ 2.6 Meq/l), se suspende el Imipenem, constatándose en 48 hs la normalización de los niveles de potasio sérico (K+ 4meq/l), del estado ácido base y del intervalo QTc (450mseg).

## DISCUSIÓN.

**Imipenem** es un antibiótico betalactámico del subgrupo de los carbapenemes, de amplio espectro, por poseer actividad frente a gram positivos, gram negativos y anaerobios, lo que permite se le utilice en distintas situaciones clínicas. La principal aplicación es en cuadros de infecciones nosocomiales graves por bacterias multirresistentes con sospecha de gérmenes productores BLEE, según epidemiología local<sup>9</sup>.

Los efectos adversos generales reportados con esta droga incluyen dolor abdominal, diarrea, náuseas y

vómitos, erupción cutánea, e inflamación en el sitio de la inyección, aftas orales, elevación de las enzimas hepáticas, colestasis, trastornos renales, trombocitopenia, confusión, mioclonías y convulsiones<sup>10</sup>.

Son excepcionales los reportes de hipopotasemia severa y alcalosis metabólica con severa prolongación del intervalo QTc y TdP asociada con Imipenem .

**Imipenem** al igual que otros fármacos betalactámicos estructuralmente similar a la penicilina, puede causar hipopotasemia y alcalosis metabólica por aumento de la secreción renal de K<sup>+</sup> debido a la presencia de aniones no reabsorbibles (derivados penicilínicos)<sup>12</sup>. La llegada de aniones al túbulo distal genera cambios en el gradiente transmembrana con aumento de la excreción urinaria de K<sup>+</sup> e hidrogeniones. Esto ocurre fundamentalmente en situaciones de aumento de la oferta distal de sodio (presencia intratubular de aniones agregado a derivados penicilínicos con alto contenido de sodio) y de la activación de la aldosterona lo que contribuirían a la hipopotasemia por activación de la bomba Na K<sup>+</sup>, ATPasa<sup>13,14,15</sup>.

Si bien no se dispuso de un ionograma urinario para la determinación de los niveles de cloro y K<sup>+</sup>, es de destacar que la refractariedad de la hipopotasemia a la reposición EV, apoya el diagnóstico de hipopotasemia por pérdida total de K<sup>+</sup>, situaciones en las cuales hay déficit del pool corporal total del ion.

En este caso clínico, la ausencia de factores concomitantes que contribuyan a la hipopotasemia (anorexia, diarrea, uso de diuréticos), la persistencia de bajos niveles plasmáticos de K<sup>+</sup> a pesar de su reposición y la suspensión del salbutamol, con el agregado de una puntuación de 5 en el algoritmo de Naranjo, sugieren con alta probabilidad que la reacción adversa se relacionó directamente con la administración de Imipenem<sup>16</sup>.

## CONCLUSIÓN.

En función de este hallazgo y dada la alta tasa de uso de Imipenem en pacientes intrahospitalarios, se considera oportuno la realización del estricto monitoreo de los niveles séricos de K<sup>+</sup> y del intervalo QTc con el objeto de prevenir la aparición de arritmias ventriculares potencialmente letales durante el tratamiento con este grupo de fármacos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Moss J. Measurement of the QT interval and risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* **1993**; 72 (6): B23–B25.
2. Roden DM. Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: Predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* **1998**; 21 (5): 1029-34.
3. Cheung D, Cumbler E, Hale G, Pell J. Reining in the QTc: reducing the risk of Torsades de Pointes across a major health system. *J Am Med Inform Assoc.* **2018**; 25 (9): 1202-205.
4. Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *N Engl J Med* **2004**; 350 (10): 1013-22.
5. Fenichel RR. Drug-Induced Torsades de Pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2004**; 15 (4): 475-95.
6. Wolbrette DL. Drugs that cause Torsades De Pointes and increase the risk of sudden cardiac death. *Curr Cardiol Rep* **2004**; 6 (5): 379-84.
7. Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2000**; 11 (6): 691-96.
8. Letsas KP, Efremidis M, Kounas SP et al. Clinical characteristics of patients with drug induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. *Clin Res Cardiol* **2009**; 98 (4): 208-12.
9. Martínez MJ, García MI, Sánchez EG, et al. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2010**; Supl 2: 53-64.
10. Park K, Soukavong M, Kim J, et al. Signal detection of imipenem compared to other drugs from Korea adverse event reporting system database. *Yonsei Med J.* **2017**; 58 (3): 564-69.
11. Kumar V, Khosla S, Stancu M. Torsade de Pointes Induced by hypokalemia from Imipenem and Piperacillin. *Case Rep Cardiol* **2017**; 2017: 4565182. <https://doi.org/10.1155/2017/4565182>.
12. Teng C, Walter EA, Gaspar DKS, et al. Torsades de pointes and QT prolongation Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci.* **2019**; 16 (7): 1018-22.
13. Brunner FP, Frick PG. Hypokalemia, metabolic alkalosis, and hypernatremia due to ‘massive’ sodium penicillin therapy. *Br Med J* **1968**; 4 (5630): 550-52.
14. Zaki SA, Shanbag P. Meropenem-induced hypokalemia and metabolic alkalosis. *Indian J Pharmacol* **2012**; 44 (2): 276-77.
15. Zaki SA, Lad V. Piperacillin-tazobactam-induced hypokalemia and metabolic alkalosis. *Indian J Pharmacol* **2011**; 43 (5): 609-10.
16. Schwartz PJ, Wosley RL. Predicting the unpredictable: Drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol* **2016** Apr 5; 67 (13): 1639-50.