

anestesia con atropina, midazolam, cimetidina, succinilcolina y halotano, que presentó arritmia, shock cardiogénico y coma.

La succinilcolina puede producir bradicardia y otros trastornos del ritmo con relativa frecuencia. El halotano puede prolongar su presencia. Para prevenir las disritmias por succinilcolina se utiliza la atropina como premedicación anestésica, pero por otra parte la atropina, por sí misma o usada simultáneamente con halotano también puede producir arritmias.

Se valoró como «posible» la relación de causalidad

aplicando el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia.

La segunda notificación mortal fue en una mujer de 91 años con antecedentes de hernia de hiato sangrante y tratada crónicamente con digoxina y espironolactona por insuficiencia cardíaca. Estuvo 10 días tratada con ketorolaco oral, que suspendió cuando aparecieron hemorragias digestivas altas de repetición.

Esta reacción fue evaluada como «condicional» mediante el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia.

## 2.- ALTERACIONES DEL ECG ASOCIADAS AL USO DE FARMACOS NO CARDIOVASCULARES

Numerosos fármacos alteran el gradiente iónico de las membranas celulares, modificando la actividad eléctrica de los tejidos excitables. El electrocardiograma (ECG) registra los cambios en la actividad eléctrica de las células miocárdicas, permitiendo de esta forma detectar efectos tóxicos y prevenir complicaciones cardíacas asociadas al uso de medicamentos.

Los fármacos con potencial arritmógeno más conocido en la práctica clínica son los antiarrítmicos, digitálicos e hipotensores, debido probablemente a su utilización en pacientes con disfunción ventricular izquierda, arritmias cardíacas o alteración estructural cardíaca.

Sin embargo, los fármacos no cardiovasculares también pueden modificar el trazado electrocardiográfico y producir alteraciones con repercusión clínica que en ocasiones pueden llegar a amenazar la vida de los pacientes.

A continuación se analizan las alteraciones electrocardiográficas producidas por dicho grupo de fármacos (Tablas 1 y 2).

### **ANTIDEPRESIVOS**

Los antidepresivos tricíclicos (ADTs) bloquean la recaptación de noradrenalina y poseen un efecto anticolinérgico bastante pronunciado, motivo por el cual alteran el ECG incluso cuando son utilizados a dosis terapéuticas.

En este sentido, un 20% de los pacientes que reciben ADTs, presentan aumento de la frecuencia cardíaca, prolongación del intervalo PR, alteraciones de la conducción interventricular, aumento del intervalo QTc y alteraciones de la actividad ectópica del corazón. También se han descrito «torsades de pointes» en pacientes tratados con amitriptilina y doxepina.

La frecuencia y severidad de estos efectos depende del fármaco implicado, la dosis administrada, la edad del pa-

ciente y la existencia de patología cardíaca previa.

Cuando las concentraciones plasmáticas de ADTs se encuentran por encima del límite superior del rango terapéutico, pueden producir hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias. Sin embargo, el riesgo de arritmia ventricular no se correlaciona directamente con las concentraciones plasmáticas, por lo que se recomienda realizar registros electrocardiográficos en los pacientes con sospecha de intoxicación por ADTs. Los signos típicos de intoxicación por ADTs son taquicardia sinusal, desviación a la derecha de los últimos 40 milisegundos del vector QRS y prolongación del intervalo QTc y QRS.

La aparición de arritmias puede limitar seriamente el uso de antidepresivos, sobre todo en pacientes con trastornos cardíacos. Son preferibles en estos casos los bloqueantes selectivos de la recaptación de serotonina con los que, en principio, los efectos secundarios de índole cardiovascular son mucho menos graves.

La maprotilina, antidepresivo de segunda generación, posee propiedades arritmógenas similares a los ADTs. Por el contrario, el potencial arritmógeno de la trazodona, mianserina y fluoxetina es bajo.

### **FENOTIAZINAS**

Las fenotiazinas producen alteraciones electrocardiográficas inespecíficas en un 50% de los pacientes: aplanamiento, inversión o ensanchamiento de la onda P, onda T bicúspide, onda U, depresión del segmento ST y prolongación del intervalo PQ y QT. A altas dosis pueden ocasionar bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y «torsades de pointes».

Debido a la similitud electrofisiológica entre las fenotiazinas y los antiarrítmicos del grupo Ia (quinidina, procainamida y disopiramida), se aconseja no utilizarlos conjuntamente.

**Tabla 1.- Alteraciones electrocardiográficas asociadas con el uso de fármacos no cardiovasculares.**

FARMACO	ALTERACIONES ECG	FARMACO	ALTERACIONES ECG
<b>Antidepresivos</b>	- Aumento frecuencia cardíaca, prolongación PR y QTc, alteración conducción interventricular - "Torsades de Pointes" - Arritmias	<b>Terolidina</b>	- Prolongación QTc - "Torsades de Pointes"
<b>Fenotiazinas</b>	- Aplanamiento, inversión o ensanchamiento onda P, T bicúspide, onda U, depresión ST y prolongación PQ y QT - Bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular - "Torsades de Pointes"	<b>Antraciclinas</b>	- Alteración ST y arritmias
<b>Carbamazepina</b>	- Bradicardia, bloqueo SA, alteración conducción A-V	<b>Anestésicos locales</b>	- Ensanchamiento QRS, prolongación intervalo PR y arritmias ventriculares
<b>Litio</b>	- Inversión / aplanamiento onda T - Prolongación QTc	<b>H<sub>2</sub> Antagonistas</b>	- Bradicardia sinusal y bloqueo cardíaco (raro)
<b>Teofilinas</b>	- Arritmias	<b>H<sub>1</sub> Antagonistas</b>	- Alargamiento QRS y alteración onda T - "Torsades de Pointes"
		<b>Probucol</b>	- Prolongación reversible QTc
		<b>Medios contraste</b>	- Prolongación QTc depresión, elevación ST, inversión onda T y latidos prematuros - Fibrilación ventricular

## **CARBAMAZEPINA**

La carbamazepina posee propiedades electrofisiológicas parecidas a la fenitoína, anticonvulsivante y antiarrítmico del grupo Ib.

A concentraciones dentro del rango terapéutico, la carbamazepina produce bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular y bloqueo aurículo-ventricular. Estas alteraciones, aunque aparecen en raras ocasiones, son más frecuentes en ancianos y en pacientes con trastornos previos de la conducción cardíaca.

## **ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H<sub>1</sub> Y H<sub>2</sub>**

El miocardio y las arterias coronarias epicárdicas poseen receptores histamínicos H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>. El estímulo de los receptores H<sub>2</sub> miocárdicos eleva la concentración celular de AMP cíclico aumentando el cronotropismo e inotropismo cardíaco, mientras que el de los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> de las arterias coronarias produce vasoconstricción y vasodilatación respectivamente.

Existen casos aislados de aparición de bradicardia y paro cardíaco en pacientes tratados con anti-H<sub>2</sub>, siendo más frecuentes estas alteraciones en pacientes que reciben tratamiento crónico y en ancianos con insuficiencia renal o patología cardíaca previa.

Aunque el mecanismo de estas bradiarritmias es desco-

nocido, se postula que el bloqueo de los receptores H<sub>2</sub> coronarios y el aumento del tono parasimpaticomimético asociado al uso de estos fármacos puedan jugar algún papel.

Los antagonistas-H<sub>2</sub> administrados a dosis menores de 1 mg/Kg no alteran el ECG. Dosis entre 4 y 8 mg/Kg prolongan el intervalo PR y a dosis más altas prolongan el intervalo QRS y alteran la onda T.

Los nuevos antihistamínicos, terfenadina y astemizol, pueden prolongar el intervalo QTc y producir «torsades de pointes». La mayoría de los casos publicados al respecto se refieren a pacientes en los que se había sobrepasado considerablemente la dosis recomendada o que estaban tratados concomitantemente con inhibidores del metabolismo hepático.

Sin embargo, dado que no se conoce con seguridad en qué personas pueden desencadenarse arritmias del tipo de «torsades de pointes», convendría tener presente la existencia de factores que aumentan el riesgo, como alteraciones bioquímicas o hepáticas y tratamiento concomitante con fármacos inhibidores metabólicos (ketoconazol, eritromicina, ciprofloxacino, cimetidina y disulfiram) o con propiedades arritmógenas.

## **LITIO**

Un 20-30% de los pacientes tratados con litio presentan aplanamiento o inversión de la onda T. Otras alteraciones

menos frecuentes son bloqueo aurículo-ventricular, disfunción del nodo sinusal y bloqueo paroxístico de rama derecha. Los cambios electrocardiográficos desaparecen al interrumpir el tratamiento, y parecen estar relacionados con un desplazamiento del potasio intracelular.

A concentraciones tóxicas puede prolongar el intervalo QTc, alteración que aparece asociada a síntomas y signos neurológicos.

### **TEOFILINAS**

La teofilina produce disminución de la resistencia vascular periférica, estimulación cardíaca, aumento de la perfusión de la mayoría de los órganos y de la diuresis.

Las acciones de las teofilinas sobre el sistema cardiocirculatorio son complejas y los efectos resultantes dependen de las condiciones que prevalecen en el momento de su administración y la dosis utilizada.

Las dosis de teofilina que producen concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico (10-20 µg/ml), se asocian con aparición de taquicardia y cambios en los parámetros cardíacos compatibles con un aumento de la fuerza contráctil y una disminución de la precarga.

A concentraciones superiores a 20 µg/ml produce taquicardia y, en ocasiones, arritmias ventriculares y supraventriculares. Los factores que aumentan el riesgo de dichas complicaciones son la edad superior a 40 años, concentraciones plasmáticas superiores a 35 µg/ml, patología cardíaca previa, distress respiratorio y la existencia de hipercapnia, hipoxemia y acidosis.

### **TERODILINA**

La similitud estructural de la terodilina con la prenilarmina y la acetilcolina, justifican que su utilización se relacione con prolongaciones del intervalo QTc y aparición de «torsades de pointes» en el ECG.

### **ANTRACICLINAS**

La doxorubicina y la daunorrubicina pueden producir miocardiopatía aguda y crónica.

En la patogénesis de esta reacción se implican alteraciones de los canales de calcio y formación de radicales libres responsables de producir sobrecarga intracelular de calcio y liberación de histamina y otras sustancias vasoactivas, respectivamente.

La forma aguda se caracteriza por anomalías del ST y arritmias de origen supraventricular que, en general, no suelen tener repercusión clínica.

La toxicidad crónica, relacionada con la dosis total administrada, se manifiesta por insuficiencia cardíaca congestiva. La frecuencia de miocardiopatía grave es insignificante con dosis totales menores a 500 mg/m<sup>2</sup>; a dosis mayores de 550 mg/m<sup>2</sup> se observa hasta en un 20% de los pacientes, motivo por el que dicha dosis sólo debe sobrepa-

sarse en circunstancias excepcionales.

### **ANESTESICOS LOCALES**

Los anestésicos locales, debido a su absorción sistémica, actúan sobre el aparato cardiovascular produciendo una disminución de la excitabilidad eléctrica, de la velocidad de conducción y de la fuerza de contracción cardíacas.

Los efectos cardiovasculares se observan generalmente a concentraciones sistémicas elevadas, sin embargo pequeñas dosis de anestésico pueden también producir arritmias (incluyendo fibrilación ventricular).

En general, los anestésicos más potentes son también más cardiotoxicos; la procainamida y la lidocaína admiten dosis más altas antes de afectar al miocardio. Sin embargo, la bupivacaína, la etidocaína y ametocaína son relativamente más cardiotoxicas.

La lidocaína a concentraciones terapéuticas produce acortamiento del intervalo QT y a concentraciones tóxicas ensanchamiento del complejo QRS, prolongación del intervalo PR y arritmias ventriculares.

La bupivacaína es un potente anestésico local capaz de producir bradicardia, hipotensión, arritmias ventriculares y paro cardíaco. Dichas alteraciones se ven favorecidas por la presencia de hipoxia y acidosis.

### **PROBUCOL**

La complicación electrocardiográfica más frecuente del probucol se refiere a la prolongación del intervalo QTc; también se ha asociado con aparición de arritmias y «torsades de pointes». Por este motivo, se recomienda realizar ECGs periódicos en los pacientes que reciben probucol durante largos períodos de tiempo, o tratamiento concomitante con fármacos capaces de alargar el intervalo QTc.

### **MEDIOS DE CONTRASTE**

Los medios de contraste utilizados en la realización de angiografías urológicas o coronarias, se asocian con alteraciones de la conducción interventricular, depresión/elevación del intervalo ST, inversión de la onda T y latidos prematuros. Dichas alteraciones son transitorias y no suelen tener repercusión clínica. A pesar de ello, un 0.6-1.3% de los pacientes a los que se realiza una arteriografía coronaria presentan fibrilación ventricular.

Estas alteraciones son más frecuentes cuando se emplean contrastes de alta osmolaridad, ya que el citrato sódico que contienen como aditivo está implicado en su patogénesis. En pacientes con riesgo arritmógeno se recomienda utilizar contrastes de baja osmolaridad, ya que se asocian con una menor incidencia de alteraciones en la conducción cardíaca.

### **ANTIMICROBIANOS**

La **tabla 2** resume las alteraciones electrocardiográficas producidas por los siguientes antimicrobianos:

**Tabla 2.- Alteraciones del ECG producidas por antibióticos**

FARMACO	ALTERACIONES ECG	FARMACO	ALTERACIONES ECG
<b>Cloroquina</b>	- Alteración onda T - Prolongación QTc y depresión ST - Bloqueo A-V y alteraciones en la conducción	<b>Cotrimoxazol</b>	- Prolongación QT - "Torsades de Pointes"
<b>Eritromicina</b>	- Prolongación QT - "Torsades de Pointes"	<b>Pentamidina</b>	- Prolongación QTc y "Torsades de Pointes". - Alteración onda T y del segmento ST
<b>Penicilinas</b>	- Alteración onda T (penicilina G) - Onda T prominente, prolongación QT, elevación/depresión ST y fibrilación auricular	<b>Amantadina</b>	- Taquicardia sinusal y prolongación PR, QRS y QT - Paro cardíaco, hipotensión, bradicardia y arritmias

**cloroquina y emetina:** Aunque la alteración electrocardiográfica más frecuente de estos fármacos es la inversión y reducción de amplitud de la onda T; también pueden producir enlentecimiento del intervalo QTc y depresión del segmento ST.

**eritromicina:** La eritromicina, administrada por vía oral o endovenosa, puede ocasionar Síndrome de QT largo, siendo más susceptibles a presentar dicha alteración los pacientes con prolongación previa del intervalo QT.

**penicilinas:** La penicilina G, administrada en infusión rápida por vía endovenosa, puede producir alteraciones en la onda T similares a las producidas en la hiperpotasemia.

En pacientes con reacción anafiláctica a penicilinas, se han descrito ondas T prominentes, prolongación del intervalo QT, elevación/depresión del intervalo ST y fibrilación auricular.

**cotrimoxazol:** Aunque no se conoce el mecanismo por el cual este antimicrobiano produce alteración del ECG, hay casos descritos de prolongación del intervalo QT y aparición de «torsades de pointes» después de la administración oral de cotrimoxazol.

**pentamidina:** La pentamidina puede producir alteraciones de la onda T y del segmento ST, enlentecimiento del intervalo QTc y «torsades de pointes», debido quizás a su similitud estructural con la procainamida.

La afección con que la pentamidina se fija a los tejidos cardíacos, es motivo de que las alteraciones electrocardiográficas persistan incluso días después de suspender la medicación.

**amantadina:** La estructura química y las propiedades farmacológicas de la amantadina son muy similares a las de los antidepresivos tricíclicos. Por ello, no es de extrañar la aparición de cambios electrocardiográficos similares a los de los ADTs en sujetos intoxicados por amantadina. También puede producir, durante las primeras 36 horas postintoxicación, paro cardíaco, hipotensión, bradicardia y arritmias (taquicardia ventricular y «torsades de pointes»).

## BIBLIOGRAFIA

- Anónimo. ECG May Give Early Warning Of Drug Toxicity. *Drugs and Therapy Perspectives*, 1993; 2 (11). Diciembre 6.
- Caughey WM. Adverse Effects Of Local Anaesthetics. *Drug Safety*, 1.992; 7(3): 178-189.
- Davies DM. *Textbook Of Adverse Drug Reactions*. Oxford Medical Publications. 1991.
- Symanski JD. and Gettes LS. Drug Effects On The Electrocardiogram. A Review of their Clinical Importance. *Drugs*, 1993; 46 (2):219-248.