

Antibióticos y el corazón

Parte 6 - Toxicidad cardiaca causada por antibióticos

Lo que se sabe

Por todos es conocido que la función del miocardio puede verse influenciada negativamente por varios estímulos ambientales y farmacológicos de los que muchas veces el médico se percata al momento de presentarse complicaciones. Dentro de estos fármacos están los antibióticos.

El miocardio al igual que muchas células es susceptible al equilibrio iónico para su integridad y adecuado desempeño, en estado sano y mucho más si ya existe algún factor de riesgo de enfermedad o patología establecida.

El interés en la toxicidad cardiaca causada por antibióticos comienza a observarse en la literatura médica en la década de 1970. Experimentos en miocardio de conejillo de Indias in vitro han demostrado un efecto depresor contráctil causado por aminoglucósidos que podría ser calcio dependiente.¹ Ya en el siglo XXI, el foco se centra en la toxicidad por macrólidos y fluoroquinolonas.^{2,3} Los macrólidos son mencionados en reportes de la Organización Mundial de la Salud en 2003 como drogas arritmogénicas que retrasan la despolarización miocárdica, prolongan el intervalo QT, y promueven el desarrollo de torsión de punta. Tanto los canales de potasio responsables de la repolarización rápida como la lenta podrían ser susceptibles de inhibición por macrólidos promoviendo la prolongación del intervalo QT o aun la aparición de anomalías de las ondas T o U en el electrocardiograma de superficie.^{4,5} Las fluoroquinolonas y la pentamidina compartirían este mecanismo.⁶ Un metaanálisis

que analiza 33 estudios incluyendo datos de más de 22 millones de pacientes no encontró, sin embargo, un incremento de la mortalidad o arritmia causados por macrólidos. En este estudio se encontró un incremento del 15% en la incidencia de infarto de miocardio entre los expuestos a eritromicina y claritromicina. Los autores recalcan el efecto inhibitor por parte de la claritromicina del citocromo P450 3A4 postulando que los efectos podrían ser mediados por interacciones farmacológicas no descritas.⁷ Entretanto, un metaanálisis centrado en más de 800 casos de presunta muerte de causa cardiovascular asociada a la azitromicina, solo encontró literatura digna de análisis en cinco artículos; la conclusión fue que la asociación entre azitromicina y muerte cardiovascular no pudo establecerse.⁸ Oponiéndose a esta conclusión, un estudio coreano demostró que entre más de 400000 electrocardiogramas a lo largo de 21 años, la probabilidad de prolongar el intervalo QT corregido a más de 450 ms en hombres o más de 460 ms en mujeres que utilizaron azitromicina se incrementó en 40%, contra solo el 5% cuando se consideró el uso de amoxicilina. Es de destacar que este extenso análisis no reportó la incidencia de arritmias o mortalidad.⁹

En el caso de las fluoroquinolonas, no hemos encontrado estudios clínicos definitivos, siendo las recomendaciones actuales basadas en reportes de casos, series de casos, u opiniones de expertos. La Administración Federal de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha publicado una advertencia respecto del riesgo de disección y ruptura de aneurismas de aorta.

Una extensa revisión sobre cardiotoxicidad por múltiples fármacos detallada en base al mecanismo involucrado solo menciona a agentes antimicrobianos como responsables

de la prolongación del intervalo QT, e incluye una vez más a quinolonas, macrólidos, ketoconazol, fluconazol, y cloroquina.¹⁰

Existen reportes de depresión miocárdica, hipotensión y muerte súbita con la administración rápida de vancomicina en el periodo perioperatorio.¹¹

Lo que no se sabe

Estudios in vitro y clínicos prospectivos permitirían concluir si existe toxicidad directa al miocardio tanto por familias de antibióticos como agentes específicos dentro de esas familias. Como recomendación, dada la baja incidencia de eventos adversos mayores, cabe mencionar que, en la práctica, debe considerarse la coexistencia de otros factores que incrementan el riesgo de torsión de punta, tales como la existencia previa a la medicación de intervalo QTc prolongado, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, e historia familiar de muerte súbita.¹²

REFERENCIAS

- 1- Adams HR, Parker JL, Durrett LR. Cardiac Toxicities of Antibiotics. Environ Health Perspect 1978; 26:217-223
- 2- Kang J, Wang L, Chen XL, Triggle DJ, Rampe D. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. Mol Pharmacol 2001; 59(1):122-126
- 3- Albert RK, Schuller JL, COPD Clinical Research Network. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189(10):1173–1180

- 4- Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89(11):1363–1372
- 5- Palavecino MC. Toxicidad antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia: prevención y manejo. *Rev Med Clin Condes* 2014; 25(3):445-456
- 6- Elsayed AS, Fowler JC, Attari M, et al. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Ther* 2014; 32(1):19–25
- 7- Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Muszkat M, Matok I. Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis of the Cardiovascular Safety of Macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(6): e00438-18
- 8- Bin Abdulhak AA, Khan AR, Garbati MA, et al. Azithromycin and risk of cardiovascular death: A meta-analytic review of observational studies. *Am J Ther* 2015; 22(5): e122-9
- 9- Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *Biomed Res Int* 2018; 2018:1574806. doi: 10.1155/2018/1574806
- 10-Mladěnka P, Applová L, Patočka J, et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Med Res Rev* 2018; 38(4): 1332-1403
- 11-Southorn PA, Plevak DJ, Wright AJ, Wilson WR. Adverse effects of vancomycin administered in the perioperative period. *Mayo Clin Proc* 1986; 61(9):721–724
- 12- Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6(4):479-487



Ana Isabel Barrientos MD

Medicina Interna / Bioética

Profesora de la Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Católica de Honduras en el
departamento de Medicina Interna

Medico Asistencial de Guardias en el Hospital EL Progreso, En el Progreso Yoro Honduras.

Centro De Prevención Cardio metabólica San Pedro Sula Honduras

Miembro Consejo Medicina Interna Sociedad Interamericana de Cardiología (MISIAC)