



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

Análisis sistemático de la alteración del intervalo QT inducida por
macrólidos y aminoglucósidos.

Cristina Macarena Salazar Santamaría

Trabajo de Titulación modalidad Proyectos de Investigación y Desarrollo, presentado
ante el Instituto de Posgrado y Educación Continua de la ESPOCH, como requisito
parcial para la obtención del grado de

**MAGÍSTER EN FARMACIA ASISTENCIAL Y ATENCIÓN
FARMACÉUTICA.**

Riobamba - Ecuador

MAYO DE 2024

Yo, Cristina Macarena Salazar Santamaría, declaro que el presente proyecto de investigación, es de mi autoría y que los resultados del mismo son auténticos y originales. Los textos constantes en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor, asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este Trabajo de Titulación de Maestría.



CRISTINA MACARENA SALAZAR SANTAMARÍA

No. CÉDULA: 1804559274

©2023, Cristina Macarena Salazar Santamaría

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
EL TRIBUNAL DE TRABAJO DE TITULACIÓN CERTIFICA QUE:

El trabajo de Titulación modalidad Proyectos de Investigación y Desarrollo, denominado: Análisis sistemático de la alteración del intervalo QT inducida por macrólidos y aminoglucósidos; de responsabilidad de la señorita Cristina Macarena Salazar Santamaría, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Titulación, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal autoriza su presentación.

BqF., Mgs. Andrea Nataly Donoso Barba
PRESIDENTE



Firmado electrónicamente por:
ANDREA NATALY
DONOSO BARBA

BqF., Ph.D. Anabell del Rocío Urbina Salazar
DIRECTORA/A



Firmado electrónicamente por:
ANABELL DEL ROCIO
URBINA SALAZAR

Lic., Mgs. María Belén Cabezas Manzano
MIEMBRO



Firmado electrónicamente por:
MARIA BELEN CABEZAS
MANZANO

BqF., Mgs. Gisela Alexandra Pilco Bonilla
MIEMBRO



Firmado electrónicamente por:
GISELA ALEXANDRA
PILCO BONILLA

Riobamba, mayo de 2024

DEDICATORIA

A mi familia, mi puerto seguro en cada una de las etapas y situaciones de mi vida, todo es gracias a ustedes.

Cristina

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, por los buenos y malos momentos, a mis padres por todo su amor y apoyo a lo largo de mi vida. A mi hermana por su cariño sincero y a mi pequeño Danielito por toda su resiliencia.

Cristina

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	xi
SUMMARY	xii
CAPÍTULO I.....	1
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Situación problemática	1
1.3. Formulación del problema	2
1.4. Preguntas directrices o específicas de la investigación	2
1.5. Justificación de la investigación	2
1.6. Objetivo general	3
1.7. Objetivos específicos	3
1.8. Hipótesis	4
CAPÍTULO II.....	5
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1. Antecedentes del problema	5
2.2. Bases teóricas	8
2.3. Marco conceptual	11
2.4. Identificación de variables	11
2.5. Operacionalización de variables	11
2.6. Matriz de consistencia	12
CAPÍTULO III.....	13
3. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	13
3.1. Tipo y diseño de investigación	13
3.2. Métodos de investigación	13
3.3. Enfoque de investigación	14
3.4. Alcance de investigación	14
3.5. Población de estudio	14
3.6. Unidad de análisis	14
3.7. Selección de muestra	14
3.8. Tamaño de muestra	14
3.9. Técnica de recolección de datos primarios y secundarios.....	14
3.10. Instrumentos de recolección de datos primarios y secundarios.....	15
3.11. Instrumentos para procesar datos recuperados	15
CAPÍTULO IV	16

4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
4.1.	Prolongación del intervalo QT	16
4.2.	Asociación de uso de aminoglucósidos o macrólidos con otros fármacos	18
4.3.	Patologías asociadas a prolongación del intervalo QT	19
	CAPÍTULO V	21
5.	PROPUESTA	21
	CONCLUSIONES	22
	RECOMENDACIONES	23
	GLOSARIO	
	BIBLIOGRAFÍA	
	ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-4: Alteración del intervalo QT causada por macrólidos y aminoglucósidos.....17

Tabla 2-4: Interacción fármaco-fármaco asociada a la prolongación del intervalo QT..... 19

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A. EXTRACTO DEL CUADRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS BÁSICOS,
DÉCIMA PRIMERA REVISIÓN.

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo investigativo fue analizar la alteración del intervalo QT inducida por el uso de macrólidos y aminoglucósidos mediante una revisión bibliográfica sistemática. Para la recopilación de información se utilizaron las bases de datos electrónicas PubMed y SpringerLink, se emplearon palabras clave pertinentes, en idioma inglés y el rango temporal fue de 2017 a diciembre de 2022. En la base de datos PubMed se encontraron 17 resultados, de los cuales 10 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión definidos, mientras que en la base de datos SpringerLink se encontraron 38 resultados, de los cuales 2 cumplieron con los criterios, concluyendo que la amikacina, azitromicina, claritromicina y eritromicina están asociadas a la prolongación del intervalo QT, en cuanto a las patologías asociadas, son la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en pacientes masculinos 62 ± 14 años de edad (68%); cardiopatía isquémica, desequilibrio electrolítico, bradicardia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y enfermedades crónicas de riñón e hígado, en esos casos los afroamericanos tenían un aumento del riesgo del 22%. Las interacciones medicamentosas encontradas que causan alteraciones del intervalo QT son: claritromicina o azitromicina con fluoroquinolonas y tetraciclinas, al asociarse con mayor incidencia de síndrome de Sjogren; cloroquina o hidroxicloroquina y azitromicina, además de cloroquina y eritromicina al prolongar el intervalo QT. El análisis de la información recolectada evidenció la necesidad de investigación en lo referente al empleo de otros aminoglucósidos y macrólidos y su injerencia en la prolongación del intervalo QT, estudios específicos sobre dosis, duración de tratamiento y presencia de otros factores de riesgo cardíaco, por lo cual se recomienda ejecutar este tipo de investigación, además de enfocar la investigación sobre la farmacoterapia para la enfermedad por coronavirus tomando en consideración la prolongación del intervalo QT.

Palabras clave: <INTERVALO QT>, <MACRÓLIDOS>, <PROLONGACIÓN>, <INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS>, <AMINOGLUCÓSIDOS>.



0024-DBRA-UPT-DP-2024

27-03-2024

SUMMARY

The aim of this research was to analyze the alteration of the QT interval induced by the use of macrolides and aminoglycosides through a systematic literature review. For data collection, the electronic databases PubMed and SpringerLink were utilized, relevant keywords were employed in English, and the time frame ranged from 2017 to December 2022. In the PubMed database, 17 results were found, of which 10 met the defined inclusion and exclusion criteria, while in the SpringerLink database, 38 results were found, of which 2 met the criteria; concluding that amikacin, azithromycin, clarithromycin, and erythromycin are associated with QT interval prolongation. As for associated pathologies, coronavirus disease (COVID-19) in male patients aged 62 ± 14 years old (68%); ischemic heart disease, electrolyte imbalance, bradycardia, myocardial infarction, heart failure, and chronic kidney and liver diseases, with African Americans having a 22% increased risk. The Drug interactions causing QT interval alterations are: clarithromycin or azithromycin with fluoroquinolones and tetracyclines, associated with a higher incidence of Sjogren's syndrome; chloroquine or hydroxychloroquine and azithromycin, as well as chloroquine and erythromycin, while prolonging the QT interval. The analysis of the collected information highlighted the need for research regarding the use of other aminoglycosides and macrolides and their impact on QT interval prolongation, specific studies on dosage, treatment duration, and the presence of other cardiac risk factors. Therefore, conducting this type of research is recommended, as well as focusing on pharmacotherapy research for coronavirus disease, taking into consideration QT interval prolongation.

Keywords: <QT INTERVAL>, <MACROLIDES>, <PROLONGATION>, <DRUG INTERACTIONS>, <AMINOGLYCOSIDES>

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

1.2. Situación problemática

Los medicamentos, como los macrólidos y los aminoglucósidos, pueden causar un trastorno electrocardiográfico llamado prolongación del intervalo QT. El tiempo necesario para que el corazón se repolarice completamente después de un latido se conoce como intervalo QT. El riesgo de arritmias potencialmente mortales, como la torsade de pointes, que puede degenerar en una fibrilación ventricular y causar la muerte súbita, que es un problema de salud pública y se estima que puede causar hasta 50% de la mortalidad de origen cardíaco y hasta 20% de la mortalidad total en adultos. (Bin Abdulhak et al. 2015).

Dos clases de antibióticos que se utilizan con frecuencia en la práctica clínica para tratar infecciones bacterianas son los macrólidos y los aminoglucósidos. Se ha descubierto que estos medicamentos pueden causar efectos secundarios como prolongar el intervalo QT. Los macrólidos, como la eritromicina y la claritromicina, disminuyen la repolarización del corazón al alterar los canales iónicos del potasio. Los aminoglucósidos, como la gentamicina y la estreptomina, por otro lado, tienen el potencial de interferir con los canales de calcio y sodio, lo que también puede prolongar el intervalo QT (Bin Abdulhak et al. 2015).

Estos antibióticos pueden causar una prolongación del intervalo QT. Primero, aumenta el riesgo de arritmias ventriculares, como la torsade de pointes mencionada anteriormente. La taquicardia ventricular polimorfa, que se presenta con complejos QRS que se torsionan alrededor de la línea isoeletrica, es lo que distingue esta arritmia. Esta arritmia puede causar fibrilación ventricular, que si no se trata de inmediato es mortal (Katchman et al. 2006).

Además de causar arritmias, prolongar el intervalo QT también puede aumentar el riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita. Esto es particularmente preocupante para los pacientes que tienen factores de riesgo cardíaco preexistentes, como enfermedad cardíaca estructural, insuficiencia cardíaca congestiva o alteraciones en los niveles de electrolitos en sangre, ya que tienen una mayor probabilidad de desarrollar arritmias graves (Katchman et al. 2006).

Es importante destacar que la prolongación del intervalo QT inducida por macrólidos y aminoglucósidos es una reacción perjudicial poco común pero potencialmente grave. Por lo tanto, los médicos deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios para cada paciente antes de

prescribir estos medicamentos. Durante el tratamiento con estos antibióticos, se recomienda una monitorización electrocardiográfica regular, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco preexistentes (Katchman et al. 2006).

Por último, pero no menos importante, la prolongación del intervalo QT inducida por macrólidos y aminoglucósidos es un problema que puede causar arritmias cardíacas graves y eventos cardiovasculares perjudiciales. Al prescribir estos medicamentos, los médicos deben tener en cuenta este riesgo y tomar las precauciones necesarias, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco preexistentes. La monitorización electrocardiográfica regular es esencial para identificar y tratar cualquier anomalía del intervalo QT y evitar complicaciones graves (Katchman et al. 2006).

1.3. Formulación del problema

¿Existe evidencia científica que demuestre que el empleo de macrólidos y aminoglucósidos altera el intervalo QT?

1.4. Preguntas directrices o específicas de la investigación

¿Qué macrólidos y aminoglucósidos se asocian con la prolongación del intervalo QT?

¿Qué posibles patologías se asocian con la prolongación del intervalo QT inducida por macrólidos y aminoglucósidos?

¿Qué interacciones medicamentosas causan prolongación del intervalo QT como resultado del uso de macrólidos y aminoglucósidos?

¿Existen métodos preventivos o alternativas que puedan disminuir el riesgo de prolongación del intervalo QT en pacientes que requieren macrólidos y aminoglucósidos?

¿Cuáles son las posibilidades de investigación futura para la prolongación del intervalo QT inducida por macrólidos y aminoglucósidos?

1.5. Justificación de la investigación

El intervalo QT es la representación de la sístole electromecánica, una medida de tiempo dependiente de la frecuencia cardíaca y evidenciada en los electrocardiogramas, comprende el intervalo entre el comienzo del complejo QRS y el final de la onda T. Cuando este intervalo se altera, puede producir arritmias ventriculares agudas o alteraciones electrolíticas. Las arritmias ventriculares agudas causan del 80 al 85% de muertes súbitas cardíacas (MSC), considerando que

el 88% de muertes naturales repentinas son de origen cardíaco, se evidencia un importante problema de salud pública (Chávez 2014).

A nivel mundial, se estima que la MSC es responsable de 4 a 5 millones de muertes cada año. Según la OPS, las enfermedades no transmisibles son la principal causa de muerte prematura en América. En Ecuador, en 2021 se registraron 22.183 muertes de origen cardíaco, siendo, en sumatoria, la mayor causa de mortalidad en el país, a pesar de existir una gran tasa de muertes a causa de COVID-19, y sin tomar en consideración al porcentaje de causas mal definidas. Un importante factor de riesgo para las alteraciones del intervalo QT es el uso de fármacos que lo prolongan. En los últimos años uno de los más frecuentes motivos de retirada del mercado o restricción de uso de medicamentos ha sido la prolongación del intervalo QT debido a que la gravedad dicho efecto adverso puede tener consecuencias mortales. En este contexto, los farmacéuticos y médicos pueden minimizar el riesgo de prolongación del intervalo QT inducido por fármacos principalmente a través de la atención a los factores de riesgo, pero sobre todo con información actualizada sobre los medicamentos que causan alteraciones en el intervalo QT, que contribuya a evitar o mitigar interacciones farmacológicas de alto riesgo y propicie un ajuste adecuado en pacientes con enfermedad renal de la dosis de medicamentos que prolongan el intervalo QT y son eliminados por vía renal. Macrólidos y aminoglucósidos son dos grupos de antibióticos ampliamente utilizados para diversas indicaciones en nuestro medio y muchas veces se prescriben concomitantemente, por lo cual toma importancia contar con información científica actualizada que aporte luz sobre si esas prescripciones requieren medidas preventivas o sustitutivas en relación a la alteración del intervalo QT que puedan causar (Villamañán, Armada, Ruano 2015) (*Estadísticas 2022*).

Así, el presente estudio pretende desarrollar una revisión bibliográfica a cerca de alteraciones del intervalo QT asociadas con antibióticos, específicamente aminoglucósidos y macrólidos, con la finalidad de aportar una compilación de evidencia científica en pro de evaluar la seguridad del empleo, bajo ciertas condiciones clínicas o asociaciones medicamentosas de este tipo de medicamentos.

1.6. Objetivo general

Analizar la alteración del intervalo QT inducida por el uso de macrólidos y aminoglucósidos mediante revisión bibliográfica sistemática.

1.7. Objetivos específicos

- Identificar alteraciones del intervalo QT frente al empleo de antibióticos mediante revisión bibliográfica sistemática.

- Correlacionar las posibles patologías asociadas a las alteraciones del intervalo QT inducidas por macrólidos y aminoglucósidos mediante revisión bibliográfica sistemática.
- Comprobar interacciones medicamentosas que causen alteraciones del intervalo QT mediante revisión bibliográfica sistemática.

1.8. Hipótesis

Varias investigaciones demuestran que los macrólidos y aminoglucósidos generan alteraciones en el intervalo QT.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del problema

El corazón posee una actividad eléctrica dividida en dos fases: despolarización y repolarización. La primera fase resulta del flujo neto de cargas positivas hacia el interior de la célula, derivada del paso a través de la membrana de sodio y calcio, lo cual estimula la contracción cardíaca y es representada en el trazado electrocardiográfico por el intervalo QRS (Vázquez, Rodríguez, Otero 2006).

La repolarización, por su parte, resulta de la salida de cargas positivas, potasio, a través de la membrana al exterior celular, con ello las células del miocardio regresan al estado de reposo en donde puede ser estimulada nuevamente y se representa en el electrocardiograma por el segmento ST y la onda T (Vázquez, Rodríguez, Otero 2006).

El electrocardiograma es un método no invasivo para evaluar la actividad eléctrica del corazón y representa las fases de los potenciales de acción auricular y ventricular. La onda P representa la despolarización del atrio, que precede y es necesario para atrial contracción (Tisdale et al. 2013).

La sístole ventricular coincide en el tiempo con el intervalo QT, en ambos periodos, despolarización y repolarización. Se extiende desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T (Villamañán, Armada, Ruano 2015).

La prolongación del intervalo QT suele originar taquicardias ventriculares polimórficas denominadas torsión de puntas o Torsades de Pointes (TdP), que se evidencia mediante síntomas como mareos, palpitaciones o síncope. Por lo general se resuelve espontáneamente, pero, en ciertos casos, produce una fibrilación ventricular que puede conducir a una muerte súbita cardíaca (Vázquez, Rodríguez, Otero 2006).

Determinados medicamentos presentan este efecto adverso que hace que la relación beneficio-riesgo pueda ser desfavorable y se deba tener en cuenta durante la prescripción y en la autorización de los medicamentos. Durante la investigación preclínica y clínica se exige la identificación del posible riesgo de prolongación del intervalo QT desde las distintas agencias reguladoras (Vázquez, Rodríguez, Otero 2006).

Desde hace varios años, la capacidad de prolongar el intervalo QT de los medicamentos ha sido motivo de su retirada del mercado, debido a que su utilización implicaba una relación riesgo-beneficio desfavorable, algunos ejemplos de ello son el astemizol, grepafloxacino, cisaprida, terfenadina, etc. Además, se han publicado varias alertas de seguridad relacionadas con el riesgo

de prolongación del intervalo QT de medicamentos como el ondansetron, citalopram, escitalopram y domperidona. El riesgo de producir prolongación del intervalo QT se ve especialmente incrementado en pacientes polimedicados (Tisdale 2016).

El alargamiento de la fase de repolarización del potencial de acción ventricular es la causa una alteración denominada síndrome de QT largo (SQTL), el cual se caracteriza por la prolongación del intervalo QT, con o sin alteraciones de la onda T en el electrocardiograma, junto con una dispersión aumentada de la repolarización ventricular asociada a la predisposición de aparición de arritmias ventriculares malignas, TdP y, en ocasiones, fibrilación ventricular que puede conducir a una muerte súbita cardíaca (Chávez 2014).

El SQTL se produce por factores adquiridos y por factores genéticos; para el SQTL adquirido, la causa más frecuente es el empleo de medicamentos que prolongan el intervalo QT (Chávez 2014).

El SQTL adquirido se clasifica como dependiente de pausa porque la TdP asociada suele ocurrir a bajas frecuencias cardíacas o como respuesta a secuencias del intervalo RR corto-largo-corto. Por su parte, el SQTL congénito generalmente es dependiente de la adrenalina, y aparece al existir un aumento del tono simpático o de la actividad adrenérgica. En ocasiones ambos procesos pueden superponerse (Chávez 2014).

La torsade de pointes (TdP) es una taquicardia ventricular polimórfica caracterizada por la presencia de complejos QRS con retorcimiento de las puntas (cambio de eje), de amplitud variable, sus contornos ondulantes giran alrededor de la línea de base isoeleétrica. Este tipo de arritmias se desarrollan con intervalo QT prolongado en el tiempo, esto refleja que existe repolarización ventricular retrasada y prolongación de la duración del potencial de acción cardíaco (Vázquez, Rodríguez, Otero 2006).

La TdP es una taquiarritmia ventricular infrecuente y característica, pero no exclusiva del SQTL hereditario o adquirido, casi siempre mayor a 500 ms. Los rasgos electrocardiográficos que caracterizan la TdP incluyen: Marcada prolongación del intervalo QT en el latido sinusal último antes de comenzar la TdP. Progresivo retorcimiento de la polaridad de los complejos QRS alrededor de la línea isoeleétrica de base. Giro completo de 180 grados de los complejos QRS en 10-12 latidos. Cambio de amplitud de los complejos QRS en cada ciclo de modo sinusoidal. Frecuencia cardíaca entre 150 y 300 lpm. Intervalos RR irregulares (Tisdale 2016).

El inicio de la TdP depende de una pausa en la actividad eléctrica que se crea por la prolongación de un ciclo largo, resultante de una bradicardia o una extrasístole, en el SQTL adquirido (Tisdale 2016).

La guía para la evaluación de la prolongación del intervalo QT y el potencial proarrítmico para todos los medicamentos no-antiarrítmicos elaborada por la Conferencia Internacional para la armonización (ICH), es ahora un requisito imprescindible para el proceso de autorización de los medicamentos nuevos. Se mide el intervalo QT para evaluar el riesgo de generar taquicardia ventricular TdP como efecto secundario de ciertos medicamentos (Vázquez, Rodríguez, Otero 2006).

La correlación con el riesgo de producir TdP no está bien establecida porque no todos los medicamentos que prolongan el intervalo QT son proarrítmicos, la falta de prolongación del intervalo QT garantiza la ausencia de proarritmia, por ello la prolongación del intervalo QT tiene un valor limitado en cuanto a predecir la seguridad cardíaca de un medicamento al no ser un buen parámetro para predecir la arritmia ventricular (Vázquez, Rodríguez, Otero 2006).

El intervalo QT es un parámetro electrocardiográfico que mide la cantidad de tiempo requerido para la repolarización y despolarización ventricular, desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T (Vázquez, Rodríguez, Otero 2006).

El intervalo QT depende del sexo, edad y frecuencia cardíaca. Durante la bradicardia, tiende a ser más largo, mientras que es más corto en presencia de taquicardia, a menor intervalo mayor frecuencia, además está sujeto a variaciones diurnas, se incrementa durante el sueño, aumentando a tempranas horas de la mañana y durante el periodo posprandial (Ochoa et al. 2012).

Existen múltiples factores de riesgo que pueden producir prolongación del intervalo QT y ocasionar TdP; las mujeres generalmente presentan un intervalo QT más largo que los varones, además de ser más susceptibles la prolongación inducido por medicamentos (Vázquez, Rodríguez, Otero 2006).

Otro factor que favorece una prolongación del intervalo QT es la bradicardia, lo cual sugiere que el efecto de prolongación del intervalo QT secundario a medicamentos se incrementará en pacientes con problemas de conducción aurículoventricular o frecuencia cardíaca baja; otros factores conocidos son las alteraciones electrolíticas, la hipopotasemia, hipocalcemia, e hipomagnesemia (Chávez 2014).

La hipertrofia ventricular izquierda y el infarto agudo de miocardio también favorecen la prolongación del intervalo QT, mientras que la insuficiencia cardíaca prolongar la repolarización. La perfusión hepática y renal pueden disminuir en pacientes con disfunción cardíaca, lo cual favorece una eliminación menor de medicamentos y un riesgo mayor de proarritmia con fármacos que prolongan el intervalo QT (Chávez 2014).

El síndrome QT subclínico largo presenta un intervalo QT normal o algo prolongado y es más susceptible de presentar prolongación del intervalo QT por exposición a medicamentos que tienen esta característica (Chávez 2014).

La utilización combinada de medicamentos que prolongan el intervalo QT aumenta el riesgo de proarritmia. La prolongación del intervalo QT por un fármaco puede ser elevada por la administración conjunta de otro medicamento que presenta la misma propiedad farmacodinámica, así como de medicamentos que inhiben su eliminación y de medicamentos que reducen los niveles séricos de potasio (agonistas beta-adrenérgicos, diuréticos tiazídicos, glucocorticoides y diuréticos del asa) (Villamañán, Armada, Ruano 2015).

Otros factores que inclinan a una prolongación del intervalo QT inducido por medicamentos son la administración de infusiones rápidas de fármacos que prolongan el intervalo QT y en dosis altas, además de las alteraciones tiroideas. (Villamañán, Armada, Ruano 2015).

Entre los medicamentos que prolongan el intervalo QT están los antiarrítmicos, algunos antihistamínicos, antidepresivos, neurolépticos, antivirales, antimicóticos, antibióticos, antieméticos, entre otros. La prolongación del intervalo QT incrementa si se dan dosis superiores a las recomendadas o si se administran a la par con medicamentos que inhiben el metabolismo enzimático del citocromo P450 (Villamañán, Armada, Ruano 2015)..

La claritromicina induce la prolongación del QT a través de inhibir al rectificador tardío rápidamente activante de la corriente de potasio (IKr) en los miocitos cardiacos. Esta corriente tiene un papel trascendente en la repolarización cardiaca y su inhibición ocasiona el aumento en la duración del intervalo QT. Conforme se retarda la repolarización los miocitos empiezan a producir potenciales de acción antes de que ocurra la repolarización (afterdepolarizations), eventos celulares proarritmicos que pueden culminar en un torsades de pointes y fibrilación ventricular (Ochoa et al. 2012).

En la práctica clínica, es esencial tener en cuenta los posibles efectos sobre el intervalo QT al prescribir macrólidos y aminoglucósidos, especialmente en pacientes con factores de riesgo de arritmias cardíacas. Además, es fundamental revisar la literatura actual y las recomendaciones de las sociedades cardiológicas para garantizar el uso adecuado y seguro de estos medicamentos.

2.2. Bases teóricas

Los cambios en el QT son un efecto secundario conocido de varios medicamentos, incluidos los macrólidos y los aminoglucósidos. El intervalo QT es una medida de la duración de la actividad

eléctrica del corazón y la prolongación excesiva del QT puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas potencialmente mortales (Katchman et al. 2006).

Los macrólidos, como la eritromicina y la azitromicina, se han asociado con la prolongación del intervalo QT y el riesgo de arritmias ventriculares. Se cree que esto se debe a su capacidad para bloquear los canales de potasio en las células del corazón, retrasando la repolarización y extendiendo la duración de los potenciales de acción. Además, algunos macrólidos también pueden inhibir la enzima CYP3A4, lo que puede aumentar los niveles de otros fármacos que también prolongan el intervalo QT (Bin Abdulhak et al. 2015).

Los aminoglucósidos, como la gentamicina y la amikacina, también pueden prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmias cardíacas. Se cree que esto se debe a su capacidad para bloquear los canales de calcio y potasio en las células cardíacas, retrasando la repolarización y prolongando la duración del potencial de acción (Bin Abdulhak et al. 2015).

Por tanto, tanto los macrólidos como los aminoglucósidos pueden prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmias cardíacas. Es importante que los médicos consideren estos efectos secundarios al recetar estos medicamentos, especialmente a pacientes con factores de riesgo preexistentes de arritmia cardíaca (Bin Abdulhak et al. 2015).

Los mecanismos propuestos para la alteración del QT inducida por macrólidos y aminoglucósidos incluyen la capacidad de estos fármacos para bloquear el potasio, el calcio y los canales de potasio en las células cardíacas, retrasando así la repolarización y prolongando la duración del potencial de acción. Además, algunos macrólidos también pueden inhibir la enzima CYP3A4, lo que puede aumentar los niveles de otros fármacos que también prolongan el intervalo QT. Los aminoglucósidos también pueden prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmias cardíacas debido a su capacidad para bloquear los canales de calcio y potasio en las células del corazón (Kannankeril, Roden, Darbar 2010).

La prolongación del intervalo QT puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas potencialmente mortales. Los síntomas asociados con la prolongación del QT pueden incluir mareos, desmayos, palpitaciones, taquicardia ventricular y muerte súbita. En algunos casos, los pacientes pueden ser asintomáticos. Es importante que los médicos controlen los síntomas de prolongación del intervalo QT en pacientes que reciben medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como macrólidos y aminoglucósidos, y controlen cuidadosamente la duración del intervalo QT en estos pacientes (Katchman et al. 2002).

El síndrome de QT largo es un trastorno cardíaco genético caracterizado por una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y una onda T anormal. Los síntomas asociados con el

síndrome de QT largo pueden incluir síncope recurrente y muerte súbita debido a taquicardia ventricular, especialmente torsades de pointes. La presentación clínica del síndrome de QT largo puede estar asociada con otros trastornos del ritmo cardíaco como el síndrome de Brugada, el síndrome de QT corto y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. El síndrome de QT largo se puede heredar con un patrón dominante o recesivo y se diagnostica mediante un electrocardiograma y otras pruebas adicionales. El tratamiento para el síndrome de QT largo puede incluir el uso de betabloqueantes y otros medicamentos, así como cambios en el estilo de vida, como evitar deportes competitivos y evitar la exposición a ruidos fuertes o desencadenantes. En algunos casos, puede ser necesaria la implantación de un desfibrilador automático implantable (Katchman et al. 2002).

La prevalencia del síndrome de QT largo varía y depende de la población estudiada. Según un artículo de revisión, la prevalencia del síndrome de QT largo es actualmente de 1/2000 nacimientos (Alcalde, Cárdbaba 2019).

La prevalencia del síndrome de QT largo varía y depende de la población estudiada. Según un artículo de revisión, la prevalencia del síndrome de QT largo es actualmente de 1/2000 nacimientos. Otro estudio menciona que el síndrome de QT largo congénito representa un grupo de enfermedades cardíacas de origen genético, caracterizadas por una prolongación del intervalo QT y una onda T anormal en el electrocardiograma (ECG). Pueden tener una expresión dominante o recesiva, esta última asociada a la sordera neurosensorial. En ambos casos, la presentación clínica se asocia con síncope recurrente y muerte súbita secundaria a taquicardia ventricular, particularmente torsades de pointes. Se desconoce la prevalencia del síndrome congénito de QT largo, pero se estima que afecta aproximadamente a 1 de cada 2500 personas (Mora, Del Rio, Lojo 2020).

El síndrome de QT largo se caracteriza por una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y una onda T anormal. Esta prolongación del intervalo QT predispone a la muerte súbita por arritmias ventriculares malignas del tipo torsade de pointes. La conexión entre el síndrome de QT largo y la muerte súbita es muy estrecha, ya que la prolongación del intervalo QT puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas potencialmente mortales. En el caso del síndrome de QT largo congénito, la presentación clínica se asocia con síncope recurrente y muerte súbita secundaria a taquicardia ventricular, particularmente torsades de pointes. En pacientes con síndrome de QT largo adquirido, como aquellos que reciben medicamentos que prolongan el intervalo QT, la prevención de la prolongación del intervalo QT y la investigación de otros cambios concomitantes que la promuevan son esenciales para el abordaje integral de estos pacientes. En conclusión, la prolongación del intervalo QT en el síndrome de QT largo puede

provocar muerte súbita por arritmias ventriculares malignas. Por lo tanto, es importante un diagnóstico y tratamiento adecuados para prevenir esta complicación (Gimeno, Sánchez, Muñoz 2014).

2.3. Marco conceptual

El intervalo QT es el tiempo que tarda el corazón en repolarizarse después de cada latido. La prolongación del intervalo QT puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca. Los macrólidos y los aminoglucósidos son dos tipos de antibióticos que se asocian con la prolongación del intervalo QT (Guaipo, Antonio 2003).

Los macrólidos son un grupo de antibióticos que incluyen eritromicina, claritromicina y azitromicina. Estos antibióticos pueden inhibir la actividad de los canales de potasio en las células del corazón, lo que puede prolongar el intervalo QT. La eritromicina y la claritromicina también pueden inhibir la actividad de los canales de calcio en las células cardíacas, lo que puede aumentar aún más el riesgo de prolongación del intervalo QT (Vázquez, Rodríguez, Otero 2006).

Los aminoglucósidos son un grupo de antibióticos que incluyen gentamicina, amikacina y tobramicina. Estos antibióticos pueden bloquear los canales de potasio en las células cardíacas, prolongando así el intervalo QT (Vázquez, Rodríguez, Otero 2006).

Es importante señalar que la prolongación del intervalo QT causada por estos antibióticos puede ser más común en pacientes con factores de riesgo adicionales, como enfermedad cardíaca preexistente, hipopotasemia, hipomagnesemia y uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QT. Los macrólidos y los aminoglucósidos son dos tipos de antibióticos que prolongan el intervalo QT y que se han asociado con la prolongación del intervalo QT. Los mecanismos por los cuales estos antibióticos prolongan el intervalo QT incluyen la inhibición de los canales de potasio y calcio en las células cardíacas. Al prescribir estos antibióticos, es importante considerar factores de riesgo adicionales para minimizar el riesgo de prolongación del intervalo QT y sus complicaciones (Bin Abdulhak et al. 2015).

2.4. Identificación de variables

Variable independiente:

Tipos de macrólidos y aminoglucósidos administrados a pacientes.

Variable dependiente:

Intervalo QT.

2.5. Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	TÉCNICA	INSTRUMENTO
Tipos de macrólidos y aminoglucósidos administrados a pacientes.	Independiente	Conjunto de este tipo de medicamentos que son prescritos.	Tipo de macrólido o aminoglucósido prescrito.	Análisis documental.	Revisión bibliográfica.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	TÉCNICA	INSTRUMENTO
Intervalo QT.	Dependiente	Sístole eléctrica, medido desde el comienzo del QRS hasta el final de la onda T.	Medida del intervalo.	Análisis documental.	Revisión bibliográfica.

2.6. Matriz de consistencia

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS	VARIABLES	INDICADORES	TÉCNICAS	INSTRUMENTOS
¿Existe evidencia científica que demuestre que el empleo de macrólidos y aminoglucósidos altera el intervalo QT?	Analizar la alteración del intervalo QT inducida por el uso de macrólidos y aminoglucósidos.	Existen investigaciones que demuestran que los macrólidos y aminoglucósidos generan alteraciones en el intervalo QT.	V Ind. Tipos de macrólidos y aminoglucósidos administrados a pacientes.	Tipo de macrólido o aminoglucósido prescrito.	Análisis documental.	Revisión bibliográfica.
			V. Dep Intervalo QT.	Medida del intervalo.	Análisis documental.	Revisión bibliográfica.

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

Para la recopilación de información se utilizaron las bases de datos electrónicas: PubMed y SpringerLink. En la primera etapa la búsqueda se efectuó utilizando las siguientes palabras clave: (“QT interval”) AND (“Drug-induced” OR “treatment-induced”) AND (“macrolide” OR “Azithromycin” OR “Clarithromycin” OR “Erythromycin”) AND (“aminoglycoside” OR “Amikacin” OR “Gentamicin” OR “Kanamycin” OR “Neomycin” OR “Streptomycin” OR “Tobramycin”) en inglés. Se apuntó a que las palabras clave estuvieran en el título de los artículos. El rango temporal fue de 2017 a diciembre de 2022.

Los criterios de inclusión fueron: a) artículos de investigación, b) artículos libres completos. Los criterios de exclusión fueron: a) artículo de revisión sistemática, metaanálisis, protocolo, resumen de foro, congreso o reunión, y/o capítulo de libro, b) artículo publicado en idiomas diferentes al inglés.

En consecuencia, se incluyeron 12 estudios en la revisión. Finalmente, los resultados de la evidencia disponible se han resumido e interpretado en el acápite 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Los hallazgos se han categorizado en: alteración del intervalo QT, tipo de macrólidos y aminoglucósidos, interacciones medicamentosas, patologías asociadas. Los datos se refieren al objetivo de investigación de este artículo.

3.1. Tipo y diseño de investigación

TIPO DE INVESTIGACIÓN: TEÓRICA. La presente investigación es de tipo teórico, debido a que describe el escenario actual de la alteración del intervalo QT inducida por macrólidos y aminoglucósidos, desde el contexto bibliográfico, considerando el acervo de investigaciones y artículos científicos desarrollados en los cinco años previos a la ejecución de la presente investigación, que describe estudios recopilados de pacientes que han sufrido alteraciones del intervalo QT.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN: TRANSVERSAL. La presente investigación se realiza en un momento específico y se centra en analizar la relación entre las variables definidas.

3.2. Métodos de investigación

SISTÉMICO. La presente investigación utiliza un método de investigación sistémico ya que tiene como objetivo proporcionar una síntesis integral e imparcial de múltiples estudios relevantes en un solo documento. Las revisiones sistemáticas proporcionan un marco riguroso y sistemático

para realizar revisiones de la literatura.

3.3. Enfoque de investigación

CUALITATIVA. La presente investigación utiliza un enfoque de investigación cualitativa cuando se centra en el estudio y análisis de la información disponible sobre un tema en particular, con el objetivo de desarrollar una comprensión profunda y contextualizada de ese tema. Este enfoque permite a los investigadores abordar temas complejos y no lineales y explorar perspectivas y tendencias en el campo de estudio.

3.4. Alcance de investigación

DESCRIPTIVA: El estudio describe la revisión de la literatura actual en el contexto farmacéutico, sanitario y clínico sobre la relevancia que tiene la investigación científica en la farmacoterapia.

3.5. Población de estudio

Artículos contenidos en las bases de datos PubMed y SpringerLink. En la base de datos PubMed se encontraron 17 resultados, de los cuales 10 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión definidos. En la base de datos SpringerLink se encontraron 38 resultados, de los cuales 2 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión definidos.

3.6. Unidad de análisis

Cada uno de los artículos originales que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión obtenidos mediante la recopilación de información en las bases de datos PubMed y SpringerLink.

3.7. Selección de muestra

Se emplearon todos los estudios encontrados que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión descritos en el acápite 3. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN.

3.8. Tamaño de muestra

Se consideraron todos los datos disponibles para el análisis, entre todos los artículos disponibles en las dos bases de datos, de ellos fueron considerados todos los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

3.9. Técnica de recolección de datos primarios y secundarios

Análisis documental. La selección de los 12 artículos se efectuó mediante una revisión bibliográfica sistemática basada en los criterios de inclusión y exclusión, tomando en

consideración además que todas las conclusiones de los autores de los artículos aportan al análisis de la alteración del intervalo QT inducida por macrólidos y aminoglucósidos.

3.10. Instrumentos de recolección de datos primarios y secundarios

Revisión bibliográfica, para la cual se seleccionaron las bases de datos y criterios de búsqueda en relación al tema y los objetivos del presente estudio, empleando palabras clave y aplicando los filtros necesarios para obtener resultados más relevantes. Se recopilaron los artículos y estudios encontrados en las bases de datos, y se realizó un análisis cuantitativo de la información obtenida, específicamente con la síntesis de los resultados.

3.11. Instrumentos para procesar datos recuperados

Extracción de datos: Se definió la información a extraer cada artículo, incluyendo el autor, año de publicación, objetivos de la investigación y resultados.

Mendeley: Gestor de referencias bibliográficas para el almacenamiento y procesamiento de las referencias encontradas en las consultas a cada base de datos.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con los términos clave descritos, y en el lapso determinado, en la base de datos PubMed se encontraron 17 resultados, de los cuales 10 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión definidos en el acápite 3. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN. En la base de datos SpringerLink se encontraron 38 resultados, de los cuales 2 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión definidos en el acápite 3. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN.

4.1. Prolongación del intervalo QT:

El único aminoglucósido estudiado por Qi Nie et al. en “High-dose gatifloxacin-based shorter treatment regimens for MDR/RR-TB” fue la amikacina, de la cual además de asociarse con la prolongación del intervalo QT, se destacó su ototoxicidad y nefrotoxicidad.

El uso de los macrólidos claritromicina y azitromicina se asocia a la prolongación de intervalo QT interviniente en casos de bloqueo atrioventricular completo en el síndrome de Sjogren según Wen-Cheng Chao et al. en “Associations between Antibiotics for Non-tuberculous Mycobacterial Infection and Incident Sjögren’s Syndrome: A Nationwide, Population-based Case-control Study”.

De manera concordante, Jing Yuan et al. en “Pharmacotherapy Management for COVID-19 and Cardiac Safety: A Data Mining Approach for Pharmacovigilance Evidence from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)” describen que en mujeres de edad avanzada y con disposición genética, el empleo de azitromicina se asocia a prolongación del intervalo QT. Ferhat Ozyurtlu, Nurullah Cetin y Veysel Yavuz en “Drug-induced QTc interval prolongation in PCR-positive non-ICU COVID-19 patients with diverse findings on chest computed tomography” y Sok-Sithikun Bun et al. en “QT Interval Prolongation Under Hydroxychloroquine/Azithromycin Association for Inpatients With SARS-CoV-2 Lower Respiratory Tract Infection” concluyen de manera similar, asociando a la azitromicina con prolongación del intervalo QT.

En cuanto a la población pediátrica, Sharmeen Samuel et al. en “Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval” evidenciaron que el uso de azitromicina tiene un efecto secundario grave de prolongar el intervalo QT y predisponer a los pacientes a arritmias ventriculares como Torsades de pointes.

Otro macrólido que prolonga el intervalo QT es la eritromicina, según Edimir Semedo et al. en “Drug-induced ‘Torsade de Pointes’ in a COVID-19 patient despite discontinuation of chloroquine. Importance of its long half-life: a case report”.

Otros estudios que concuerdan con que la eritromicina se ha asociado con la prolongación del intervalo QT con el de Aziza El Harchi et al. en “The macrolide drug erythromycin does not protect the hERG channel from inhibition by thioridazine and terfenadine”, y el de Gerrit Frommeyer et al. en “Ryanodine-receptor inhibition by dantrolene effectively suppresses ventricular arrhythmias in an ex vivo model of long-QT syndrome” en el primero se destaca también la inconsistencia del uso de eritromicina para el tratamiento de la prolongación del intervalo QT inducida por fármacos, mientras que en el segundo se explora el uso de dantroleno como antiarrítmico en pacientes con síndrome de QT largo (SQTL) inducido por fármacos.

El último macrólido mencionado por su asociación a intervalo QT prolongado en la claritromicina por Matthieu Dallons et al. en “A Comparative Study of Rat Urine 1H-NMR Metabolome Changes Presumably Arising from Isoproterenol-Induced Heart Necrosis Versus Clarithromycin-Induced QT Interval Prolongation”, la prolongación del intervalo QT inducida por claritromicina fue caracterizado por niveles altos de creatinina, taurina, betaína/TMAO y DMA/sarcosina y por niveles más bajos de glucosa e hipurato.

Finalmente, Kin Wah Fung et al. en “Using Medicare Data to Assess the Proarrhythmic Risk of Non-Cardiac Treatment Drugs that Prolong the QT Interval in Older Adults: An Observational Cohort Study” asocian el uso de los macrólidos azitromicina, claritromicina y eritromicina con la prolongación del intervalo QT, además concluyen que la azitromicina y la claritromicina fueron relativamente seguras en comparación con la eritromicina en cuanto a riesgo proarrítmico.

Tabla 1-4: Alteración del intervalo QT causada por macrólidos y aminoglucósidos.

Antibiótico empleado	Tipo de antibiótico	Alteración del intervalo QT	Autor de la investigación
Amikacina	Aminoglucósido	Prolongación	Qi Nie et al.
Azitromicina	Macrólido	Prolongación	Wen-Cheng Chao et al; Jing Yuan et al, Ferhat Ozyurtlu, Nurullah Cetin y Veysel Yavuz; Sok-Sithikun Bun et al.; Sharmeen Samuel et al; Kin Wah Fung et al.
Claritromicina	Macrólido	Prolongación	Wen-Cheng Chao et al; Jing Yuan et al, Ferhat Ozyurtlu, Nurullah Cetin y Veysel Yavuz; Sok-Sithikun Bun et al.; Sharmeen Samuel et al;

			Matthieu Dallons et al; Kin Wah Fung et al.
Eritromicina	Macrólido	Prolongación	Edimir Semedo et al; Aziza El Harchi et al; Gerrit Frommeyer et al; Kin Wah Fung et al.

Fuente: (Yuan et al., 2021) (Chao et al., 2018) (Semedo et al., 2020) (El Harchi et al., 2020) (Dallons et al., 2020) (Frommeyer et al., 2018) (Fung et al., 2021) (Samuel et al., 2020).

Realizado por: Salazar C., 2024.

4.2. Asociación de uso de aminoglucósidos o macrólidos con otros fármacos:

Los macrólidos claritromicina y azitromicina, administrados conjuntamente con fluoroquinolonas y tetraciclinas se asociaron con una mayor incidencia de síndrome de Sjogren (SS), lo cual indica la necesidad de vigilancia de SS al prescribir estos antibióticos y justifican más estudios mecanísticos.

Por su parte, Jing Yuan et al. en “Pharmacotherapy Management for COVID-19 and Cardiac Safety: A Data Mining Approach for Pharmacovigilance Evidence from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)” evidencian que el uso de cloroquina/hidroxicloroquina y azitromicina contribuyó a todos los casos de prolongación del intervalo QT y paro cardíaco.

Otros estudios que reportan que la asociación de hidroxicloroquina y azitromicina como tratamiento combinado prolonga el intervalo QT son los de Nerea Torres et al. en “QT interval measurement with portable device during COVID-19 outbreak”, en dicho estudio se destaca la utilidad del monitoreo del intervalo QT como parte de los protocolos de seguimiento de pacientes con dicho tratamiento, y el de Sok-Sithikun Bun et al. en “QT Interval Prolongation Under Hydroxychloroquine/Azithromycin Association for Inpatients With SARS-CoV-2 Lower Respiratory Tract Infection”.

Por otra parte, Ferhat Ozyurtlu, Nurullah Cetin y Veysel Yavuz en “Drug-induced QTc interval prolongation in PCR-positive non-ICU COVID-19 patients with diverse findings on chest computed tomography” concluyen que si bien se ha demostrado que el tratamiento combinado de azitromicina e hidroxicloroquina prolonga significativamente el intervalo QT, la incidencia de arritmia maligna asociada y arritmia, la mortalidad es bastante baja.

En la población pediátrica, Sharmeen Samuel et al. en “Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval” describen al uso simultáneo de hidroxicloroquina y azitromicina como causante de prolongación del intervalo QT.

Una asociación similar se reportó por Edimir Semedo et al. en “Drug-induced ‘Torsade de Pointes’ in a COVID-19 patient despite discontinuation of chloroquine. Importance of its long half-life: a case report” sobre el uso de eritromicina después de un tratamiento con cloroquina causó una prolongación severa del intervalo QT, concluyendo que está justificada la monitorización con electrocardiograma en pacientes con COVID-19.

Tabla 2-4: Interacción fármaco-fármaco asociada a la prolongación del intervalo QT.

Fármaco estudiado	Fármacos con los cuales interactúa	Efecto adverso observado
Claritromicina	Fluoroquinolonas y tetraciclinas.	Mayor incidencia de síndrome de Sjogren y prolongación del intervalo QT.
Azitromicina	Fluoroquinolonas y tetraciclinas.	Mayor incidencia de síndrome de Sjogren y prolongación del intervalo QT.
	Cloroquina/hidroxicloroquina	Prolongación del intervalo QT y paro cardíaco.
Eritromicina	Cloroquina	Prolongación severa del intervalo QT.

Fuente: (Yuan et al., 2021) (Semedo et al., 2020) (Fung et al., 2021) (González et al. 2020) (Samuel et al. 2020) (Ozyurtlu, Cetin, Yavuz 2021) (Bun et al. 2020).

Realizado por: Salazar C., 2024.

4.3. Patologías asociadas a prolongación del intervalo QT:

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es la principal patología asociada con la prolongación del intervalo QT, debido a su propia clínica y al tratamiento empleado para tratarla, según los autores: Sok-Sithikun Bun et al. en “QT Interval Prolongation Under Hydroxychloroquine/Azithromycin Association for Inpatients With SARS-CoV-2 Lower Respiratory Tract Infection”, Ferhat Ozyurtlu, Nurullah Cetin y Veysel Yavuz en “Drug-induced QTc interval prolongation in PCR-positive non-ICU COVID-19 patients with diverse findings on chest computed tomography”, Nerea Torres et al. en “QT interval measurement with portable device during COVID-19 outbreak”, Sharmeen Samuel et al. en “Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval” y Edimir Semedo et al. en “Drug-induced ‘Torsade de Pointes’ in a COVID-19 patient despite discontinuation of chloroquine. Importance of its long half-life: a case report”.

Por otra parte, las comorbilidades asociadas con mayor riesgo incluyen cardiopatía isquémica, desequilibrio electrolítico, bradicardia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y enfermedades crónicas de riñón e hígado, según Kin Wah Fung et al. en “Using Medicare Data to Assess the Proarrhythmic Risk of Non-Cardiac Treatment Drugs that Prolong the QT Interval in Older Adults: An Observational Cohort Study”.

La compilación de evidencia científica y síntesis de información obtenida en el presente trabajo, proporciona información detallada sobre la prolongación del intervalo QT asociada al uso de aminoglucósidos y macrólidos, así como su relación con otras patologías y fármacos, lo cual es útil para el ámbito clínico.

CAPÍTULO V

5. PROPUESTA

La hipótesis de que los macrólidos y aminoglucósidos generan alteraciones en el intervalo QT del electrocardiograma se respalda por los trabajos de investigación revisados sistemáticamente en el presente estudio, gracias a que proporcionan el conocimiento necesario para sostener dicha afirmación, además con la información revisada se pueden llegar a las conclusiones presentadas, útiles para su consideración dentro de la práctica clínica.

CONCLUSIONES

- Mediante una revisión bibliográfica sistemática se analizó la alteración del intervalo QT inducida por el uso de macrólidos y aminoglucósidos, concluyendo que la amikacina, azitromicina, claritromicina y eritromicina están asociadas a la prolongación del intervalo QT.
- Se identificó que la alteración del intervalo QT producida frente al empleo de amikacina incrementó su riesgo (40.5% de los pacientes observados por Qi Nie et al.), azitromicina (2.5% según Wen-Cheng Chao et al.), claritromicina (13.7% según Wen-Cheng Chao et al.) y eritromicina (63% según Kin Wah Fung et al.) fue la prolongación del mismo.
- Las patologías asociadas a las alteraciones del intervalo QT inducidas por macrólidos y aminoglucósidos son la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en pacientes masculinos 62 ± 14 años de edad (68%) según Sok-Sithikun Bun et al; cardiopatía isquémica, desequilibrio electrolítico, bradicardia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y enfermedades crónicas de riñón e hígado, en esos casos los afroamericanos tenían un aumento del riesgo del 22%, según Kin Wah Fung et al.
- Las interacciones medicamentosas encontradas que causan alteraciones del intervalo QT son: claritromicina o azitromicina con fluoroquinolonas y tetraciclinas, al asociarse con mayor incidencia de síndrome de Sjogren. Cloroquina o hidroxicloroquina y azitromicina, además de Cloroquina y eritromicina al prolongar el intervalo QT.

RECOMENDACIONES

- El análisis de la información recolectada mediante el presente estudio puso en evidencia la necesidad de investigación en lo referente al empleo de otros aminoglucósidos y macrólidos y su injerencia en la prolongación del intervalo QT, por lo cual se recomienda ejecutar este tipo de investigación, debido a que no se evidenciaron estudios específicos sobre dosis, duración de tratamiento y presencia de otros factores de riesgo cardiaco.
- La mayoría de estudios recopilados en esta investigación son referentes a la enfermedad por COVID-19 y algunos de los fármacos empleados para tratarla, se recomienda estudiarlos nuevos tratamientos farmacológicos que son empleados actualmente.

GLOSARIO

- 1. Alteración del intervalo QT:** Cambio en la duración del segmento ST-segmento del electrocardiograma que puede ser causado por una amplia variedad de fármacos, incluido el macrólidos y los aminoglucósidos.
- 2. Bloqueo de los canales de Na⁺:** Accumulación de sodio en las células cardíacas debido a la inhibición de los canales de Na⁺, lo que puede prolongar el intervalo QT.
- 3. Bloqueo de los canales de K⁺:** Inhibición de la repolarización rápida activada (IRA) de las células cardíacas, lo que puede prolongar el intervalo QT.
- 4. Efecto de los macrólidos y los aminoglucósidos en el sistema cardiovascular:** Estos fármacos pueden afectar directamente o indirectamente los canales iónicos y las corrientes eléctricas en las células cardíacas, lo que puede llevar a la alteración del intervalo QT.
- 5. Monitorización del intervalo QT:** La evaluación del intervalo QT en pacientes tratados con macrólidos y aminoglucósidos es crucial para identificar posibles efectos adversos y ajustar la terapia según sea necesario.
- 6. Mecanismos cardiotoxicos de los macrólidos:** Estos fármacos pueden bloquear los canales de Na⁺ y/o K⁺, lo que puede afectar la conducción eléctrica y la repolarización de las células cardíacas, lo que puede prolongar el intervalo QT.
- 7. Efecto de los aminoglucósidos en el intervalo QT:** Estos fármacos pueden prolongar el intervalo QT debido a la bloqueo de los canales de K⁺ y/o Na⁺, lo que puede afectar la repolarización de las células cardíacas.
- 8. Bloqueo auriculoventricular:** Interrupción en la conducción eléctrica entre las aurículas y los ventrículos.
- 9. Bloqueo de rama:** Interrupción en la conducción eléctrica en una de las ramas del sistema de conducción del corazón.
- 10. Bradicardia:** Frecuencia cardíaca anormalmente baja.
- 11. Complejo QRS:** La parte del electrocardiograma que representa la contracción de los ventrículos.
- 12. Dronedaron:** Medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de arritmias cardíacas.
- 13. Duración del QT:** El tiempo que tarda el corazón en recuperarse después de la contracción.
- 14. Electrocardiograma:** Prueba que mide la actividad eléctrica del corazón.
- 15. Fibrilación auricular:** Arritmia cardíaca común que afecta a las aurículas.
- 16. Fibrilación ventricular:** Arritmia cardíaca potencialmente mortal que afecta a los ventrículos.
- 17. Intervalo PR:** Tiempo que tarda la señal eléctrica en viajar desde las aurículas hasta los ventrículos.

- 18. Isquemia:** Falta de flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo.
- 19. Ondas T:** La parte del electrocardiograma que representa la recuperación del corazón después de la contracción.
- 20. Síndrome de QT largo:** Enfermedad genética que causa una prolongación del intervalo QT.
- 21. Taquicardia:** Frecuencia cardíaca anormalmente alta.
- 22. Taquicardia ventricular:** Arritmia cardíaca que afecta a los ventrículos.
- 23. Torsades de pointes:** Forma de taquicardia ventricular que puede ser mortal.
- 24. Síndrome de Sjogren:** Es una enfermedad autoinmunitaria que afecta principalmente las glándulas que producen lágrimas y saliva.

BIBLIOGRAFÍA

ALCALDE, Rebeca & CÁRDABA, Rosa. “Análisis del síndrome de QT largo y su implicación para la enfermería”. *Enfermería en cardiología* [en línea], 2019, (España) vol. 76 (76), págs. 27–38. [Consulta: 18 julio 2023]. Disponible en: <https://www.enfermeria21.com/revistas/cardiologia/articulo/520/analisis-del-sindrome-de-qt-largo-y-su-relevancia-para-la-practica-clinica-enfermera/>

BIN, Aref; et al. “Azithromycin and Risk of Cardiovascular Death”. *American Journal of Therapeutics* [en línea], 2015, (Estados Unidos) vol. 22 (5), págs. 122–129. [Consulta: 15 julio 2023]. ISSN 1075-2765. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/273325203_Azithromycin_and_Risk_of_Cardiovascular_Death_A_Meta-Analytic_Review_of_Observational_Studies

BUN, Sok; et al. “QT Interval Prolongation Under Hydroxychloroquine/Azithromycin Association for Inpatients With SARS-CoV-2 Lower Respiratory Tract Infection.” *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. [en línea], 2020, (Francia) vol. 108 (5), págs. 1090–1097. [Consulta: 20 julio 2023]. ISSN 15326535. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/342475920_QT_Interval_Prolongation_Under_HydroxychloroquineAzithromycin_Association_for_Inpatients_With_SARS-CoV-2_Lower_Respiratory_Tract_Infection/link/5fcdf174a6fdcc697be88140/download?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn 19

CHAO, Wen; et al. “Associations between Antibiotics for Non-tuberculous Mycobacterial Infection and Incident Sjögren’s Syndrome: A Nationwide, Population-based Case-control Study”. *Scientific Reports* [en línea], 2018, (Estados Unidos) vol. 8 (1), págs. 1–8. [Consulta: 15 agosto 2023]. ISSN 20452322. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/328612589_Associations_between_Antibiotics_for_Non-tuberculous_Mycobacterial_Infection_and_Incident_Sjogren's_Syndrome_A_Nationwide_Population-based_Case-control_Study

CHÁVEZ, Enrique. “Prolongación del intervalo QT: interacciones de los antibióticos macrólidos de uso frecuente con el tratamiento psicofarmacológico”. *Asociación Psiquiátrica Mexicana* [en línea], 2014, (México) vol. 1 (1), págs. 45–51. [Consulta: 11 agosto 2023]. ISSN 20452322. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Rafael-Salin-Pascual/publication/292606901_La_creatividad_cinematografica_y_la_representacion_veraz_d

e_la_enfermedad_psiquiatica/links/56aface408ae8e37214cf036/La-creatividad-cinematografica-y-la-representacion-veraz-

DALLONS, Matthieu; et al. “A comparative study of rat urine H-NMR metabolome changes presumably arising from isoproterenol-induced heart necrosis versus clarithromycin-induced QT interval prolongation”. *Biology*. [en línea], 2020, (Bélgica) vol. 9 (5), págs. 1–19. [Consulta: 11 julio 2023]. ISSN 20797737. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284797/>

EL HARCHI, Aziza; et al. “The macrolide drug erythromycin does not protect the hERG channel from inhibition by thioridazine and terfenadine”. *Physiological Reports*. [en línea], 2020, (Bélgica) vol. 8 (5), págs. 1–14. [Consulta: 20 julio 2023]. ISSN 2051817X. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7061092/>

Estadísticas Vitales Contenido. Ecuador en cifras [En línea]. Quito-Ecuador; INEC, 2022. [Consulta: julio 2023]. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2021/Principales_resultados_EDG_2021_v2.pdf

GUAIPO, Antonio. Determinación del intervalo QT y su variabilidad en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida tratados con trimetoprim-sulfametoxazol. [En línea]. (Trabajo de titulación) (Maestría). Universidad de Los Andes, Instituto de Investigaciones Cardiovasculares. Mérida-Venezuela. 2003. págs. 20-22. [Consulta: 2023-08-16]. Disponible en: bdigital.ula.ve

FROMMEYER, Gerrit; et al. “Ryanodine-receptor inhibition by dantrolene effectively suppresses ventricular arrhythmias in an ex vivo model of long-QT syndrome”. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. [en línea], 2018, (Alemania) vol. 29 (3), págs. 471–476. [Consulta: 13 julio 2023]. ISSN 15408167. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29314443/>

FUNG, Kin Wah; et al. “Using Medicare Data to Assess the Proarrhythmic Risk of Non-Cardiac Treatment Drugs that Prolong the QT Interval in Older Adults: An Observational Cohort Study. Drugs - Real World Outcomes”. *Adis*. [en línea], 2021, (Alemania) vol. 8 (2), págs. 173–183. [Consulta: 13 julio 2023]. ISSN 21989788 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00230-1>

GIMENO, Juan; et al. “Estudio del síndrome de QT largo en nuestro medio: genética, características clínicas y herramientas de diagnóstico electrocardiográfico” [En línea]. (Trabajo de titulación) (Doctorado). Universidad de Murcia, Facultad de Medicina. Murcia-España. 2014.

págs. 6-9. [Consulta: 2023-07-14]. Disponible en:
<https://www.reccmi.com/RECCMI/article/view/559/365>

KANNANKERIL, Prince; et al. “Drug-induced long QT síndrome”. *Pharmacological Reviews*. [en línea], 2010, (Estados Unidos) vol. 62 (4), págs. 760–781. [Consulta: 13 julio 2023]. ISSN 00316997. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2993258/>

KATCHMAN, Alexander; et al. “Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K⁺ currents”. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. [en línea], 2002, (Estados Unidos) vol. 303 (2), págs. 688–694. [Consulta: 21 julio 2023]. ISSN 00223565. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12388652/>

KATCHMAN, Alexander; et al. “Comparative evaluation of HERG currents and QT intervals following challenge with suspected torsadogenic and nontorsadogenic drugs”. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. [en línea], 2006, (Estados Unidos) vol. 316 (3), págs. 1098–1106. [Consulta: 04 agosto 2023]. ISSN 00223565. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16278312/>

MORA, Juan; et al. “Abordaje multifactorial del síndrome de QT largo adquirido en la COVID-19”. *Revista Española de Casos Clínicos*. [en línea], 2020, (España) vol. 2020 (2), págs. 93–95. [Consulta: 22 julio 2023]. ISSN 00223565. Disponible en: <https://www.reccmi.com/RECCMI/article/view/559>

NIE, Qi; et al. “High-dose gatifloxacin-based shorter treatment regimens for MDR/RR-TB”. *International Journal of Infectious Diseases* [en línea], 2022, (Estados Unidos) vol. 115 (1), págs. 142–148. [Consulta: 10 agosto 2023]. ISSN 18783511. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221008869>

OCHOA, Luis; et al. 2012. “El desafío mundial de la muerte súbita cardíaca en el nuevo milenio resumen de un estudio cubano”. *CorSalud Sociedad Cubana de Cardiología* [en línea], 2012, (Cuba) vol. 4 (4), págs. 278–286. [Consulta: 01 julio 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52212>

OZYURTLU, Ferhat; et al. “Drug-induced QTc interval prolongation in PCR-positive non-ICU COVID-19 patients with diverse findings on chest computed tomography”. *International Journal of Clinical Practice*. [en línea], 2021, (Turquía) vol. 75 (10), págs. 1–8. [Consulta: 30 junio 2023]. ISSN 17421241. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijcp.14583>

SAMUEL, Sharmeen; et al. “Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT Interval”. *Section of Pediatric Cardiology* [en línea], 2020, (Estados Unidos) vol. 17 (11), págs. 1960–1966. [Consulta: 03 julio 2023]. ISSN 15475271. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.033>

SEMEDO, Edimir; et al. “Drug-induced “Torsade de Pointes” in a COVID-19 patient despite discontinuation of chloroquine. Importance of its long half-life: A case report”. *European Heart Journal - Case Reports* [en línea], 2020, (Países Bajos) vol. 4 (11), págs. 1–5. [Consulta: 03 julio 2023]. ISSN 25142119. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/343109125_Drug-induced_'Torsade_de_Pointes'_in_a_COVID-19_patient_despite_discontinuation_of_chloroquine_Importance_of_its_long_half-life_a_case_report

TISDALE, James; et al. “Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients”. *Cardiovascular Quality and Outcomes* [en línea], 2013, (Estados Unidos) vol. 6 (4), págs. 479–487. [Consulta: 22 agosto 2023]. ISSN 19417713. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716032/>

TISDALE, James E. “Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management”. *Canadian Pharmacists Journal* [en línea], 2016, (Canadá) vol. 149 (3), págs. 139–152. [Consulta: 03 junio 2023]. ISSN 1913701X. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27212965/>

TORRES, Nerea; et al. “QT interval measurement with portable device during COVID-19 outbreak”. *IJC Heart and Vasculature* [en línea], 2020, (España) vol. 30 (1), págs. 1–5. [Consulta: 22 agosto 2023]. ISSN 23529067. Disponible en: [QT interval measurement with portable device during COVID-19 outbreak - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235290672030001)

VÁZQUEZ, Pedro; et al. “Fármacos que prolongan el intervalo QT del electrocardiograma”. *Boletín científico Andaluz* [en línea], 2006, (España) vol. 4 (2), págs. 54–58. [Consulta: 03 junio 2023]. ISSN 02129450. Disponible en: https://cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2017/CADIME_BTA_32_02.pdf

VILLAMAÑÁN, Elena; et al. “Drug-induced QT interval prolongation: Do we know the risks?” *Medicina Clinica* [en línea], 2015, (Bolivia) vol. 144 (6), págs. 269–274. [Consulta: 04 junio 2023]. ISSN 0025-7753. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mc.2015.06.001>

https://www.researchgate.net/publication/260912860_Prolongacion_del_intervalo_QT_inducido_por_farmacos_conocemos_sus_riesgos

YUAN, Jing; et al. “Pharmacotherapy Management for COVID-19 and Cardiac Safety: A Data Mining Approach for Pharmacovigilance Evidence from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)”. *Drugs - Real World Outcome*. [en línea], 2021, (Estados Unidos) vol. 8 (2), págs. 131–140. [Consulta: 30 agosto 2023]. ISSN 21989788. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569736/>

Total 27 referencias bibliográficas

ANEXOS

ANEXO A. EXTRACTO DEL CUADRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS BÁSICOS, DÉCIMA PRIMERA REVISIÓN.

J01F		MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS Y ESTREPTOGRAMINAS						
J01FA		Macrólidos						
J01FA01	Eritromicina	Sólido oral	250 mg y 500 mg	G	x	x	x	O
		Sólido oral (polvo)	200 mg/5 mL y 400 mg/5 mL	G	x	x	x	O
J01FA02	Espiramicina	Sólido oral	3'000.000 UI	E (p)			x	O
J01FA09	Claritromicina	Sólido oral	500 mg	G	x	x	x	O
		Sólido parenteral	500 mg	HE (p)		x	x	P
		Sólido oral (polvo)	125 mg/5 mL y 250 mg/5 mL	G	x	x	x	O
J01FA10	Azitromicina	Sólido oral	250 mg y 500 mg	G	x	x	x	O
		Sólido oral (polvo)	200 mg/5 mL	G	x	x	x	O
J01FF		Lincosamidas						
J01FF01	Clindamicina	Líquido parenteral	150 mg/mL	HE (p)		x	x	P
		Sólido oral	300 mg	G	x	x	x	O
J01G		AMINOGLUCÓSIDOS ANTIBACTERIANOS						
J01GA		Estreptomicinas						
J01GA01	Estreptomicina	Sólido parenteral	1.000 mg	G	x	x	x	P
J01GB		Otros aminoglucósidos						
J01GB01	Tobramicina*	Líquido para inhalación	60 mg/mL	HE (p)		x	x	I
		Sólido para inhalación	28 mg	HE (p)		x	x	I
<i>*Uso exclusivo en pacientes con fibrosis quística. 10ma rev.</i>								
J01GB03	Gentamicina	Líquido parenteral	10 mg/mL - 140 mg/mL	G	x	x	x	P
J01GB06	Amikacina	Líquido parenteral	50 mg/mL - 250 mg/mL	H		x	x	P