



## ¿Debe medirse el QTc antes de prescribir macrólidos?\*

Héctor Manuel Gómez-Vázquez

Internista certificado. Miembro del CMIM.

### RESUMEN

**Objetivo:** medir qué porcentaje de pacientes tiene un QTc > 450, es decir, prolongado.

**Material y método:** estudio observacional prospectivo en el que se efectuó electrocardiograma y cálculo de fórmula de QTc corregido por fórmula de Bazett en 150 pacientes consecutivos de la consulta de Medicina Interna mayores de 40 años, en los que el clínico encontrara cualquier indicación para tomar un trazo de electrocardiograma.

**Resultados:** en 150 pacientes consecutivos se encontró un promedio de QTc de 425.69, límites: 357-511 y distribución normal; 20 pacientes (13%) tuvieron un QTc igual o superior a 450.

**Conclusiones:** debido a que se encontró un QTc prolongado en 13% de los pacientes consecutivos, estables de consulta, se concluye que debemos medir el intervalo siempre antes de recetar azitromicina o claritromicina, aunque el riesgo por cada oportunidad de prescripción sea bajo.

**Palabras clave:** QTc prolongado, macrólidos.

## Should QTc be measured before prescribing macrolides?

### ABSTRACT

**Objective:** To measure what percentage of patients has a QTc > 450, it means, prolonged.

**Material and method:** An observational, prospective study in which an electrocardiogram and formula of QTc were done by Bazett formula in 150 consecutive patients of Internal Medicine consultation, older than 40 years, in which physician found any indication to perform a ECG tracing.

**Results:** In 15 consecutive patients it was found a mean QTc of 425.69, range: 357-511 and normal distribution, 20 patients (13%) had a QTc  $\geq$  450.

**Conclusions:** Due to it was found a prolonged QTc in 13% of consecutive stable patients, it is concluded that we always should measure the interval before prescribing azithromycin or clarithromycin, although the risk for each opportunity of prescription is low.

**Key words:** prolonged QTc, macrolides.

\* Presentado como póster en el congreso de Medicina Interna de 2014.

Recibido: 19 de junio 2015

Aceptado: 27 de agosto 2015

### Correspondencia

Dr. Héctor Manuel Gómez Vázquez  
docgomezvazquez@hotmail.com  
filosofando2014@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Gómez-Vázquez HM. ¿Debe medirse el QTc antes de prescribir macrólidos? Med Int Méx 2015;31:645-649.

ANTECEDENTES

Varias razones hacen que los macrólidos –vg: azitromicina, claritromicina, eritromicina– sean medicamentos muy atractivos para tratar las infecciones respiratorias. Entre ellas podríamos enumerar que se reporta menor mortalidad al tratar neumonía “de acuerdo con las guías” prescribiendo macrólidos en comparación con quinolonas.<sup>1</sup> La disminución de las exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica al dar una dosis diaria de azitromicina,<sup>2</sup> su inclusión en guías como las canadienses para tratar neumonía que establecen la administración de azitromicina sola en casos leves y agregar betalactámicos en casos moderados a severos,<sup>3</sup> sus efectos inmunomoduladores<sup>4</sup> y que el espectro que cubren parece ideal por sí mismos o agregados a betalactámicos. Mortensen,<sup>5</sup> en junio de 2014, reportó una mortalidad menor a 90 días en ancianos hospitalizados con neumonía al incluir azitromicina en el esquema de tratamiento.

Sin embargo, existen riesgos al prescribirlos en pacientes con varias enfermedades que frecuentemente atiende el internista,<sup>6,7</sup> por lo que se recomienda evitar su administración si hay frecuencia cardíaca >100 o QTc > 450.

Al ser los macrólidos medicamentos de administración frecuente, surge la pregunta de si se debe tomar un trazo de electrocardiograma antes de prescribirlos.

Ahora bien: ¿es frecuente que los pacientes que usualmente atendemos los internistas tengan el QTc superior a 450? Si es raro encontrarlo tendría poco caso medirlo; de ser muy frecuente o si el riesgo es alto, estaríamos obligarlos a tomar un trazo siempre antes de llenar la receta.

El objetivo de este estudio es medir qué porcentaje de 150 pacientes consecutivos atendidos en

la consulta externa de Medicina Interna habitual, mayores de 40 años, tiene un QTc>450, es decir, prolongado.

MATERIAL Y MÉTODO

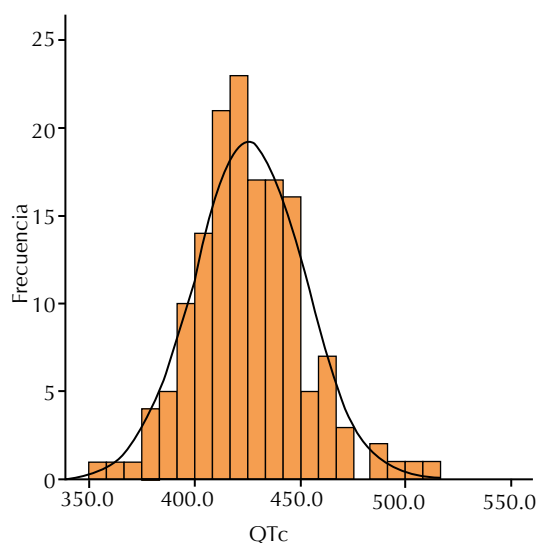
Estudio observacional prospectivo en el que se efectuó electrocardiograma y cálculo de fórmula de QT corregido por fórmula de Bazett en 150 pacientes consecutivos de la consulta de Medicina Interna mayores de 40 años (media de 68, límites: 49-92), 58% mujeres, en los que el clínico encontrara cualquier indicación para tomar un trazo. La compilación de los datos se hizo en Excel y los cálculos, en Excel e IBM SPSS Statistics. Se analizaron curvas de dispersión totales y por sexo y edad con líneas de tendencias, coeficiente de correlación de Pearson edad/QTc, promedios, mediana y frecuencia por histogramas.

RESULTADOS

En 150 pacientes consecutivos se encontró un promedio de QTc de 425.69, límites: 357-511 y distribución normal (Cuadro 1 y Figura 1); 20 pacientes (13%) tuvieron un QTc igual o superior a 450.

Cuadro 1. Distribución del QTc

N	Válidos Perdidos	150 0
Media		425.697
Mediana		423.710
Moda		410.1
Desv. típ.		26.0075
Variancia		676.389
Rango		154.4
Mínimo		357.0
Máximo		511.5
Suma		63854.5
Percentiles	10	395.636



**Figura 1.** Distribución por QT.

## DISCUSIÓN

Si 13% de los pacientes habituales de consulta tienen QTC elevado, la discusión tendría que ser si hay suficiente razón actual para considerar a los macrólidos medicamentos que impliquen riesgo cardiovascular. Los macrólidos prolongan el intervalo QTc bloqueando el canal de potasio (*HERG channel*) con un riesgo incrementado de torsade de pointes y potencialmente fibrilación ventricular y muerte súbita.<sup>7,8</sup> Las guías,<sup>9</sup> por ejemplo, apuntan que el tratamiento de profilaxis a largo plazo no se recomienda por un equilibrio desfavorable entre beneficios y efectos indeseables. En el estudio reciente de tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad<sup>10</sup> por intención de tratar, la muerte a 90 días fue superior 1.9% en el grupo tratado con macrólidos, sin alcanzar significación estadística, pero sin beneficio contra betalactámicos solos.

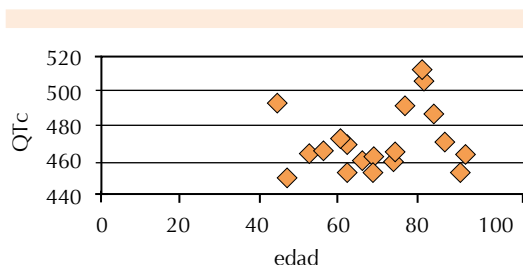
Durante 2011, aproximadamente 40.3 millones de personas en Estados Unidos recibieron azitromicina, de acuerdo con datos de IMS Health

—compañía de información y tecnología en la salud—. En ese año la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) aprobó etiquetas acerca del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares asociadas, la temida torsade de pointes. Se aconsejó evitar su administración en pacientes con factores de riesgo, como prolongación del intervalo QT, hipocalcemia, hipomagnesemia, bradicardia y consumo de antiarrítmicos.

Calcularon que por cada 21,000 prescripciones de azitromicina ocurriría una muerte, en comparación con amoxicilina (es decir, el riesgo por prescripción es muy bajo). Tal riesgo de mortalidad “en exceso” se encontraba en los días 1 a 5 del tratamiento, reflejando la típica duración del tratamiento y las máximas concentraciones séricas esperadas.<sup>6,7</sup> Este efecto de daño no lo confirmó Svanström<sup>11</sup> en el registro nacional danés con igual mortalidad cardiovascular entre azitromicina y penicilina V e, incluso, en el estudio observacional canadiense de 2,973 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad se encontró menor mortalidad a 30 días en pacientes que recibieron macrólidos, comparados con quienes recibieron fluoroquinolonas con riesgo ajustado de 0.28, intervalo de confianza de 95%.<sup>1</sup>

Es decir, no hay consenso en el riesgo, pero el estudio de profilaxis con azitromicina incluyó precauciones: los pacientes aptos para recibirla de manera prolongada debían ser sujetos con antecedente de más de dos exacerbaciones en el último año, con apego a la medicación indicada, con un pulso menor a 100 por minuto e intervalo QTc <450 mseg, transferasas <3 el límite normal, sin trastornos auditivos o fármacos de interacción (por ejemplo, estatinas, amiodarona, warfarina), cultivos negativos a micobacteria y libres de enfermedad cardiovascular.<sup>12</sup>

Otra precaución dentro del paquete de la azitromicina es infundir lentamente, en una hora al menos, para evitar pico de concentración.



**Figura 2.** Relación de edad en los pacientes con QTc prolongado.

Estos medicamentos tienen un perfil farmacológico complejo,<sup>13</sup> por decir lo menos, debido a la estimulación de receptores de motilidad gástrica, su potencial arritmogénico y de interacción medicamentosa. Así que para algunos autores,<sup>14</sup> dejando atrás el eufemismo, las guías deben cambiar y dejar de considerarlos de elección libre en el tratamiento comunitario de las infecciones respiratorias.

No se encontró correlación entre edad y QTc (índice de Pearson de -0.018) y los pacientes con QTc prolongado tampoco se caracterizan por edad avanzada, por lo que no se podría concluir que se reserve la medición del QTc a ciertas edades.

## CONCLUSIONES

De acuerdo con las guías y la evidencia presentada (que incluso es conflictiva) y debido a que se encontró un QTc prolongado en 13% de los pacientes consecutivos, estables de consulta, se concluye que debemos medir el intervalo siempre antes de recetar azitromicina o claritromicina, aunque el riesgo por cada oportunidad de prescripción sea bajo.

Este mismo riesgo bajo hace que nos pudiéramos olvidar del mismo QT y su relación con arritmias al evaluar pacientes que serán operados o que reciben múltiples medicamentos.

Un refinamiento constante de nuestra calidad de atención puede venir de mediciones sencillas compiladas en bases de datos de la consulta, a fin de conocer nuestra realidad cotidiana y, sobre todo, cuidar de nuestros pacientes.

¿Cambiará en algo la prescripción de macrólidos por el internista después de este reporte y revisión?

El internista es el médico que por hábito cuida a su paciente.

## REFERENCIAS

1. Asadi L, Eurich DT, Gamble JM, Minhas-Sandhu JK, et al. Guideline adherence and macrolides reduced mortality in outpatients with pneumonia. *Respir Med* 2012;106:451-458.
2. Albert R, Connett J, Bailey W, Casaburi R, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-698.
3. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH, CAP Working Group. Summary of the Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J* 2000;7:371-382.
4. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590-615.
5. Mortensen EM, Halm EA, Pugh M, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA* 2014;311:2199-2298.
6. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med* 2014;368:1665-1668.
7. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881-1890.
8. COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-698.
9. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015;147:894-942.
10. Postma DF, Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1312-1323.



11. Svanström HM, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2013;368:1704-1712.
12. Wenzel RP, Fowler AA 3rd, Edmond MB. Antibiotic prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:340-347.
13. Abu-Gharbieh E, Vasina V, Poluzzi E, De Ponti F. Antibacterial macrolides: a drug class with a complex pharmacological profile. *Pharmacol Res* 2004;50:211-222.
14. Kertland H. Should azithromycin no longer be considered a drug of choice for community-acquired pneumonia because of its potential to cause cardiovascular death? *Can J Hosp Pharm* 2013;66:328-331.
15. Wenzel RP, Fowler A, Edmond M. Antibiotic prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:340-347.
16. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-1147.
17. Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:331-350.
18. Milstone A. Use of azithromycin in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:515-520.
19. Barbara AL, David NJ. Drugs and the QT interval — Caveat Doctor. *N Engl J Med* 2004;351:1053-1056.