

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS COMPARATIVO DEL RIESGO DE  
ARRITMIAS ASOCIADAS CON LA TERAPIA DE  
MACRÓLIDOS Y QUINOLONAS POR ALTERACIÓN  
DEL INTERVALO QT EN PACIENTES CON  
HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

**LAURA AZOFEIFA GONZÁLEZ**

**TUTORA: MELISSA MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA, DICIEMBRE 2020**

## Tabla de contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVOS.....	14
Objetivo General .....	14
Objetivos Específicos .....	14
JUSTIFICACIÓN.....	15
ANTECEDENTES .....	18
Antecedentes Históricos .....	18
Antecedentes Internacionales .....	19
Antecedentes Nacionales.....	23
PROYECCIONES.....	25
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	26
Aparato cardiovascular.....	26
Arterias.....	27
Venas.....	28
Funciones del sistema circulatorio .....	28
Transporte .....	29
Respiratorias.....	29
Nutritivas.....	29
Excretorias.....	29
Regulación .....	29
Protección .....	30
Anatomía del corazón.....	30
Estructura de la pared cardiaca .....	30
Epicardio .....	30
Miocardio .....	31
Endocardio .....	31
Orientación del corazón .....	31
Surcos externos .....	32

Surco coronario .....	32
Surcos interventriculares anterior y posterior .....	33
Taquibe (septo) interventricular .....	34
Aurícula derecha .....	35
Ventrículo derecho .....	35
Aurícula izquierda .....	35
Ventrículo izquierdo.....	36
Circulación pulmonar y sistémica .....	36
Ciclo cardíaco.....	37
Fase sistólica .....	38
Fase de contracción isovolumétrica .....	38
Fase diastólica.....	38
Determinantes de la función ventricular .....	39
Precarga.....	39
Poscarga .....	40
Contractibilidad cardíaca .....	40
Frecuencia cardíaca.....	41
Actividad eléctrica del corazón .....	41
Nódulo sinoauricular (SA).....	41
Nódulo auriculoventricular (AV).....	42
Haz auriculoventricular (AV) o haz de His .....	42
Fibras de Purkinje .....	42
Haces internodales .....	43
Potencial de marca pasos .....	43
Potencial de acción miocárdico.....	44
Electrocardiograma.....	45
Onda P.....	46
Intervalo PR .....	47
Segmento PR.....	48
Complejo QRS .....	48
Punto J y segmento ST.....	48
Onda T .....	49
Intervalo QT .....	50
Onda U .....	51
Electrofisiología cardíaca .....	52

Potencial de acción cardíaco .....	52
Presión arterial.....	53
Medición de la presión arterial.....	54
Método auscultatorio.....	54
Método oscilométrico.....	54
Método ultrasonográfico .....	54
Hipertensión arterial .....	55
Fisiopatología de la hipertensión arterial.....	56
Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).....	56
Sistema nervioso autónomo .....	57
Tipos de hipertensión arterial.....	57
Hipertensión primaria (esencial).....	57
Factores de riesgo no modificables .....	58
Factores de riesgo modificables .....	59
Manifestaciones clínicas.....	60
Hipertensión sistólica .....	60
Hipertensión secundaria.....	61
Causas comunes de hipertensión secundaria.....	61
Hipertensión maligna .....	62
Diagnóstico de la hipertensión arterial.....	63
Antimicrobianos .....	66
Principales grupos bacterianos.....	67
Macrólidos .....	68
Mecanismo de acción .....	68
Clasificación.....	70
Eritromicina.....	70
Azitromicina.....	70
Claritromicina.....	70
Usos terapéuticos .....	71
Reacciones adversas.....	71
Quinolonas .....	72
Mecanismo de acción .....	73
Espectro bacteriano .....	73
Usos terapéuticos .....	73
Efectos adversos.....	74
Trastornos de la conducción.....	75

Prolongación del intervalo QT.....	75
Síndrome QT largo congénito.....	76
Etiología.....	77
Síndrome QT adquirido.....	80
Arritmias.....	83
Clasificación de las arritmias cardíacas.....	83
Manifestaciones clínicas.....	84
Riesgo de arritmias e hipertensión arterial.....	85
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>86</b>
<b>ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>86</b>
Diseño de la investigación.....	86
Criterios de inclusión.....	87
Criterio de exclusión.....	87
Unidades de análisis.....	87
Instrumentos.....	89
Proceso de recolección y análisis de datos.....	90
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>92</b>
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>123</b>
Conclusiones.....	123
Recomendaciones.....	124
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>126</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>137</b>

### **Contenido de tablas**

Tabla 1. Fases del potencial de acción cardíaco.....	52
Tabla 2. Factores de riesgo no modificables que contribuyen al desarrollo de la hipertensión primaria.....	58
Tabla 3. Factores de riesgo modificables que contribuyen al desarrollo de la hipertensión primaria.....	59

Tabla 4. Daños orgánicos ocasionados por la hipertensión primaria. ....	60
Tabla 5. Causas de hipertensión secundaria según grupos de edad. ....	61
Tabla 6. Recomendaciones para la medición de la presión arterial. ....	65
Tabla 7. Clasificación de los grupos antimicrobianos. ....	67
Tabla 8. Reacciones adversas ocasionadas por macrólidos. ....	71
Tabla 9. Clasificación de las quinolonas según su generación. ....	72
Tabla 10. Usos terapéuticos de las quinolonas. ....	73
Tabla 11. Algunos efectos adversos ocasionados por las quinolonas. ....	74
Tabla 12. Trastornos arritmógenos hereditarios. ....	79
Tabla 13. Principales factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT inducida por fármacos ....	81
Tabla 14. Efectos secundarios de antibiótico terapia con macrólidos y quinolonas. ....	92
Tabla 15. Diferencias en la prolongación del intervalo QT ocasionada por macrólidos y quinolonas. ....	97
Tabla 16. Resultados del segundo estudio relacionado con la prolongación del intervalo QT y eventos cardíacos. ....	100
Tabla 17. Punto de vista acerca del uso de macrólidos y quinolonas en el tratamiento de infecciones bacterianas. ....	106
Tabla 18. Información brindada por los profesionales sobre la seguridad del uso de antibióticos macrólidos y quinolonas en pacientes con hipertensión arterial. ....	108
Tabla 19. Opinión de los profesionales acerca de la cardiotoxicidad asociada al uso de macrólidos y quinolonas y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT. ....	111
Tabla 20. Información adquirida de los profesionales sobre los estudios realizados a un paciente hipertenso previo a la prescripción de antibióticos. ....	116
Tabla 21. Punto de vista sobre el seguimiento al paciente hipertenso durante la antibióticoterapia con macrólidos y quinolonas. ....	118
Tabla 22. Información de los profesionales acerca de una alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo en pacientes con hipertensión arterial. ....	120

## Contenido de figuras

Figura 1. Estructura y capas que forman una arteria. ....	27
---	----

Figura 2. Estructura de la vena. ....	28
Figura 3. Posición y orientación del corazón. ....	31
Figura 4. Cara anterior del corazón. ....	32
Figura 5. Cara diafragmática y base del corazón. ....	33
Figura 6. Características de la circulación pulmonar y sistémica. ....	37
Figura 7. Precarga: curva de Frank-Starling.....	40
Figura 8. Sistema cardiaco de conducción. Las señales eléctricas viajan a lo largo de rutas indicadas por las flechas.....	42
Figura 9. Potenciales de marcapasos y de acción en el nódulo SA. ....	44
Figura 10. Ondas e intervalos básicos del trazo electrocardiográfico ....	45
Figura 11. Representación de la onda P en el electrocardiograma. ....	46
Figura 12. Representación del intervalo PR en el electrocardiograma. ....	47
Figura 13. Segmento PR ilustrado en el electrocardiograma. ....	48
Figura 14. Punto J trazado en el electrocardiograma. ....	49
Figura 15. Representación de la onda T en el electrocardiograma.....	49
Figura 16. Fórmulas utilizadas para calcular el intervalo QTc. ....	50
Figura 17. Clasificación de hipertensión basada en la medición de la presión arterial. ....	64
Figura 18. Inhibición de la síntesis bacteriana de proteínas por macrólidos. ....	69
Figura 19. Ritmo de un paciente con electrocardiograma normal.....	77
Figura 20. Ritmo de un paciente con síndrome QT largo. ....	77
Figura 21. Genes que presentan mutaciones y causan prolongación del intervalo QT. ....	78
Figura 22. Estratificación del riesgo en síndrome de QT largo, según la duración del intervalo QTc, genotipo y sexo. ....	78
Figura 23. Medicamentos que ocasionan prolongación del intervalo QT.....	82
Figura 24. Subtipos de las arritmias. ....	83
Figura 25. Resultados del quinto estudio analizado sobre la cardiotoxicidad de macrólidos: azitromicina y claritromicina. ....	102

## Agradecimientos

Primero, quiero expresar mi agradecimiento eterno a Dios, por ser el pilar en mi vida, darme la sabiduría, la fuerza y la perseverancia durante todos estos años de formación académica cuando sentía que no lo iba a lograr y mi opción era vencerme.

Agradezco a mi papá, por ser el mejor hombre que Dios me ha puesto en el camino, por ser el motor de mi vida y el motivo por el que lucho todos los días, por ser el mejor ejemplo de que cuando se lucha y se trabaja con amor y entusiasmo se pueden lograr nuestras metas. Infinitas gracias por siempre estar para mí y apoyarme en todos los sueños que siempre tuve desde pequeña, principalmente en mi mayor sueño que es este, lo que siempre quise desde que tengo memoria, sin él nada de esto hubiera sido posible.

Gracias a mi hermana, Adriana, por siempre escucharme cuando sentía la mayor de las frustraciones, sin las palabras de aliento y motivación de ella, tampoco hubiera llegado hasta acá.

Gracias a mi prima Jenny, una segunda hermana para mí, fuiste un pilar importantísimo en todo este proceso, gracias por siempre darme esas palabras que necesitaba para salir adelante, por motivarme y ser ese ejemplo para seguir de que siempre se puede.

Gracias a mi amigo Andree, mi mejor amigo desde mi infancia por todo su apoyo durante todos estos cinco largos años de carrera, por comprender mi ausencia en su momento por falta de tiempo, por ayudarme en este trabajo final de graduación, por siempre recalcarme lo capaz que soy y lo largo que puedo llegar, por ser ese amigo incondicional.

Gracias a las mejores personas, los mejores amigos que me dejó esta hermosa carrera: Dani, Alina, Dylan, Nacho, Tali, Jennifer, Marilys, Keyner, Fer y María... Algunos iniciamos juntos a otros los conocí en el camino, infinitas gracias por siempre estar ahí, por ese apoyo incondicional

cuando las cosas se ponían difíciles, por las horas eternas de estudio juntos, espero en Dios que esta amistad nos perdure durante mucho tiempo, son grandes personas para mí.

Gracias a esa persona, que conocí en un curso entre mi segundo y tercer año de carrera, creyó en mí sin conocerme, vio un futuro en mí sin conocerme... Gracias a él también estoy aquí, porque muchas veces fue mi motivación de seguir adelante y mi admiración como profesional.

Mi profundo agradecimiento a la mejor tutora que pude elegir, a la profesora y Doctora Melissa Martínez Domínguez, quien con su experiencia, conocimiento, enseñanza y colaboración me ayudó en el desarrollo de este trabajo final de graduación. Gracias por cada palabra de apoyo, paciencia, amor, cariño y empatía que la caracteriza como persona y como profesional, gracias por tanto aprendizaje durante los últimos años de mi carrera, este proceso que fue tan estresante para mí, sin Meli no lo hubiera logrado, siempre me generó tranquilidad y seguridad de lo que estaba haciendo hasta el último momento. Mi admiración y agradecimiento será eterno.

Finalmente, agradezco a todos los médicos generales y especialistas que colaboraron en el desarrollo de este trabajo: Dr. Mauricio Salas, Dr. Alejandro Ortiz, Dr. Andrés Rojas, Dr. Thomas Meoño y el Dr. Oswaldo Gutiérrez, gracias por el tiempo que me brindaron, por la paciencia, y la amabilidad.

## **Dedicatoria**

Al hombre de mi vida, mi papito... por todo el esfuerzo que hizo durante todos estos cinco años de carrera, por usted hoy soy lo que soy y he logrado todos mis sueños.

Se la dedico a mis hermanos mayores, Adriana y Marcos, por ser siempre mi ejemplo para seguir, enseñarme a ser perseverante y luchar por los sueños.

A Dios por darme la oportunidad, la fuerza y sabiduría de llegar hasta aquí.

“El verdadero propósito de cualquier objetivo es enriquecerte como persona a raíz del esfuerzo realizado para satisfacerlo. LA VERDADERA RECOMPENSA ES MORAL”

Anthony Robbins

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los antibióticos son medicamentos que fueron desarrollados con el fin de brindar un tratamiento a las enfermedades infecciosas y desde que se dio su descubrimiento han ayudado a la terapia de muchas dolencias asociadas, algunas de estas enfermedades causaban muchas muertes en los pacientes, su uso permitió disminuir en forma importante la morbimortalidad asociada a estas patologías. Este grupo de medicamentos se dividen en varias familias de acuerdo con su composición química y su origen; cada fármaco según su familia correspondiente presenta características farmacológicas y espectros de acción antimicrobiana que son propias de cada uno, además los antibióticos se dividen en bacteriostáticos, los cuales son utilizados para inhibir el crecimiento bacteriano y los bactericidas que presentan una acción directa en la eliminación del microorganismo. (Alvo, Fica, Sedano y Téllez, 2016)

Todos los fármacos existentes fueron desarrollados con el fin de curar, aliviar, prevenir o diagnosticar enfermedades, pero a su vez pueden ocasionar reacciones adversas que constituyen un problema significativo y preocupante ya que son causante de morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria que a su vez lleva a un aumento importante de los costos de atención de la salud. La terapia con antibióticos es un grupo de medicamentos comúnmente utilizados para infecciones comunitarias e intrahospitalarias y, a su vez pueden provocar reacciones adversas que es necesario prevenir, identificar y manejar ya se presentan en dosis utilizadas con fines terapéuticos, tales reacciones son: diarrea, colitis, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, cardiotoxicidad, reacciones dermatológicas y hematológicas. (Palavecino, 2014)

Una de las reacciones adversas por considerar ya que es muy temida porque se produce a nivel cardíaco, consiste en la prolongación del intervalo QT lo cual es asociada con arritmias cardíacas especialmente taquicardia ventricular (TV) polimórfica tipo torsión de puntas (TdP) que puede ser transitoria o progresar a fibrilación ventricular y de esta manera desarrollarse un paro cardíaco o muerte súbita del paciente. Algunos antibióticos asociados a dicha reacción adversa y que son los más prescritos en el mundo para tratar las infecciones son: la levofloxacina, eritromicina,

claritromicina y azitromicina pertenecientes a la familia de macrólidos y fluoroquinolonas respectivamente. (Bello, 2020)

Dicho de esta manera, la terapia farmacológica con antibióticos de la familia macrólidos y fluoroquinolonas presentan una incidencia de alteración del intervalo QT relativamente baja, pero sí el uso de dicha antibióticoterapia es generalizada y constante podría exponer a los pacientes a presentar un riesgo muchísimo mayor de desarrollar la prolongación del intervalo QT, lo que conlleva a una afectación en su salud ya que existirá una probabilidad mayor de padecer otra enfermedad cardíaca como lo es la arritmia cardíaca, la misma es peligrosa y mortal ya que puede ocasionar daños severos al corazón y otros órganos tales como: accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y muerte súbita cardíaca. Además, existirá una afectación de la vida cotidiana del paciente ya que puede presentar síntomas asociados a su padecimiento como mareo, desmayo, dolor torácico, cansancio o dificultad para respirar lo que le limitaría en sus actividades diarias. (Abo Salem, Fowler, Attari, Cox, Perez, Panikkath y Nugent, 2014)

Teniendo en cuenta lo anterior, Barrios, Calderón y Escobar (2006) mencionan que existe una probabilidad alta de riesgo de padecer dicha enfermedad, esto es debido a patologías cardíacas presentes en un paciente. La hipertensión arterial (HTA) y la fibrilación auricular (FA) son causantes de una relación significativa, dado que la HTA incrementa el riesgo de FA, de esta manera agrava el pronóstico de los pacientes hipertensos. Por esta razón el uso de antibiótico terapia con macrólidos y fluoroquinolonas en pacientes cardiopatas se debe realizar mediante el uso correcto y discriminado ya que su condición incrementa el riesgo del desarrollo de nuevas enfermedades a nivel cardiovascular por medio de la alteración del intervalo QT asociada a dicha familia de antibióticos.

Analizando lo mencionado anteriormente, es importante comprender el riesgo que presentan algunos medicamentos, en este caso los antibióticos; macrólidos y fluoroquinolonas los cuales son comúnmente prescritos para el tratamiento de infecciones microbianas, los mismos pueden ocasionar efectos adversos en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular; dada la importancia de la reacción adversa mencionada, el uso indiscriminado de estos fármacos

en cardiópatas y con el fin de mejorar la seguridad de dichos pacientes, surge el problema principal de la investigación, el mismo se plantea con la siguiente interrogante:

¿Cuál terapia de antibióticos entre macrólidos y quinolonas tiene mayor riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT en pacientes con hipertensión arterial?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Analizar el riesgo de arritmias asociadas con la terapia de macrólidos y quinolonas por alteración del intervalo QT en pacientes con hipertensión arterial.

### **Objetivos Específicos**

Investigar la seguridad de la antibiótico terapia con macrólidos y quinolonas que llevan a posibles riesgos asociados en pacientes con hipertensión arterial.

Determinar la diferencia de prolongación del intervalo QT entre las dos terapias con antibióticos (macrólidos y quinolonas).

Describir la perspectiva de los médicos generales y especialistas sobre el uso de la terapia farmacológica con macrólidos y quinolonas con el fin de una alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo en pacientes con hipertensión arterial.

## JUSTIFICACIÓN

Hasta ahora los medicamentos son la alternativa más utilizada y eficaz a nivel sanitario para el tratamiento y prevención de enfermedades, conforme ha pasado el tiempo se han realizado nuevas investigaciones en donde se muestra una realidad muy diferente que llama la atención de los profesionales en salud ya que, se han identificado reacciones adversas a nivel cardiovascular importantes, las mismas son originadas por familias de antibióticos: macrólidos y quinolonas que fueron prescritos para tratar enfermedades no cardiovasculares como lo son las patologías por agentes infecciosos. Esto es un dato que alerta sobre la importancia del correcto abordaje y seguimiento de los pacientes para prevenir eventos adversos y más aún si estos se presentan en pacientes con presencia o antecedentes de alguna patología a nivel cardiovascular. (Girolamo y Keller, 2012)

Por lo tanto, es de gran conveniencia conocer la realidad de los antibióticos macrólidos y quinolonas debido a la cantidad de pacientes que reciben estos fármacos a diario para el tratamiento de sus enfermedades infecciosas y su relación con eventos adversos a nivel cardiovascular ya que, la identificación de estas situaciones de mayor riesgo podría ser utilizado para establecer estrategias de control y seguimiento en pacientes con riesgo elevado, en pacientes sin riesgo y en aquellos que son polimedicados. Además, se puede lograr minimizar los efectos cardíacos asociados con estos antibióticos prestando atención a los factores de riesgo y al historial de medicamentos utilizados en el paciente. (Girolamo y Keller, 2012)

Según estudios, se estima que para el año 2030 morirán alrededor de 23.6 millones de personas por enfermedad cardiovascular y existen pronósticos que afirman que dicha enfermedad seguirá siendo la principal causa de muerte a nivel global. En el mundo, se registran cada cuatro segundos la presencia de infartos agudos del miocardio y cada cinco segundos un evento vascular cerebral, y al menos una de cada tres personas pierde la vida por alguna patología relacionada con enfermedades cardiovasculares. (Bobadilla, Dimas, Gómez, González y Sánchez, 2016)

Un estudio demostró los efectos adversos de macrólidos y quinolonas, con una duración de tratamiento de 1 a 10 días, de los informes de macrólidos (azitromicina), dos notificaron muerte

cardiovascular, uno notificó arritmia cardíaca y otro notificó algún evento cardiovascular, como insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio y arritmia cardíaca. Los estudios de quinolonas (levofloxacina) mostraron muerte cardiovascular y arritmia cardíaca. De esta manera, la importancia del presente trabajo de investigación radica en que no se cuenta actualmente con la certeza de algunos riesgos muy significativos asociados a las reacciones adversas causadas por medicamentos prescritos comúnmente, específicamente los antibacterianos como lo son la familia de macrólidos y quinolonas y su afectación grave a nivel del sistema cardiovascular por alteración del intervalo QT y el riesgo de desarrollar nuevas patologías. (Allred, Bral, Cornett, Jhita, Kaye, Novitch, Pann y Siddaiah, 2017)

La preocupación del sector salud en mejorar la seguridad del paciente compete a todos los profesionales sanitarios y se refleja en el desarrollo de estrategias que proponen planes, acciones y medidas para controlar los efectos adversos evitables en la práctica clínica. Asimismo, la investigación será útil ya que con su recopilación de información ayudará a informar a los profesionales en salud, además de identificar y conocer a través de su comparación cuál de las dos familias de antibióticos; macrólidos y quinolonas presenta un mayor riesgo a ocasionar futuras patologías cardíacas en pacientes cardiopatas. De esta manera, se podría prevenir el uso indiscriminado de estos medicamentos en los pacientes con enfermedad cardiovascular, además de prevenir futuras patologías, brindar una mejor calidad de vida y prevenir muertes. Por otro lado, incentiva a formular nuevas hipótesis en relación con los eventos patológicos asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos. (Consejo General De Colegios Oficiales De Farmacéuticos, 2010)

Una notificación de una sospecha de reacción adversa a un medicamento presentada en un paciente es importante ser informada para la sociedad y el sector salud, además de ser el método más utilizado para generar señales en farmacovigilancia con el fin de comunicar y actualizar a los profesionales de la salud de eventos patológicos que se pueden presentar, y así mismo se previene el desarrollo de nuevas enfermedades en los pacientes. (Montané y Santesmases, 2019)

Para prevenir las reacciones adversas que son ocasionadas por los antibióticos, es necesario estar familiarizado con el agente y las reacciones que pueden presentarse, se debe de realizar un

análisis exhaustivo del paciente y de los medicamentos por utilizar como terapia farmacológica, con el fin de conocer sus cuidados y las interacciones farmacológicas. Si se decide considerar la prescripción de un antibiótico que causa alguna alteración es muy importante que exista una evaluación inicial adecuada y luego el monitoreo respectivo al paciente mientras se encuentra con el tratamiento, esto con el fin de llevar el correcto seguimiento farmacológico y además para determinar si existe una evidencia de alteración del intervalo QT ocasionado por los antibióticos de la familia macrólidos y quinolonas. (Isbister y Page, 2012)

Analizado lo explicado anteriormente, para erradicar la prolongación del intervalo QT y a su vez la influencia del desarrollo de enfermedades mortales, existen tres puntos por considerar importantes: el conocimiento del mecanismo de la alteración del intervalo QT, las consecuencias que implican su alteración en el paciente incluyen a las lesiones arritmogénicas (torsión de puntas, fibrilación ventricular, neurológicas (convulsiones, cefaleas), cardíacas (presíncope, síncope) y muerte súbita cardíaca sin daño estructural previo y los cambios que se pueden implementar con su correcta interpretación, de esta manera a partir de la comparación se podrá determinar cuál es la terapia con antibióticos más segura que pueda ser utilizada en un paciente con hipertensión arterial sin poner en riesgo su salud. (Ginzo, 2015)

## ANTECEDENTES

### Antecedentes Históricos

El órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria publica un artículo titulado “Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT” Hernández, Díaz y Menacho (2015) citado por Seller y Wray (1985), el primer caso reportado de síndrome de QT prolongado fue descrito en el año 1964, al presentarse que la quinidina podía prolongar el intervalo QT y causar arritmias graves.

En el año 2016, en Arizona Schwartz y Woosley publican en la revista médica *Journal of the American College of Cardiology* un estudio titulado “Predicting the unpredictable drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes” en el cual mencionan; 100 años atrás fue presentado el primer informe de prolongación de intervalo QT y TdP VT dado por quinidina la cual le dieron seguimiento hasta 40 años después, más tarde surgieron nuevos informes donde antihistamínicos, drogas gastrointestinales, antibióticos y opiáceos causaron lo anterior mencionado, quedando claro que cualquier clase terapéutica podría causar dicho efecto adverso.

Calderín, Fleites y Galán publican en el año 2017 su estudio en la *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* titulado “Acción inotrópico negativa y prolongación del intervalo QT por azitromicina” en el mismo hacen mención; en el año 2005 se reportó casos de taquicardia ventricular polimórfica en ausencia de prolongación del intervalo QT con azitromicina, años después en el 2012, se presentó otro reporte explicando que el antimicrobiano azitromicina podía causar un ritmo cardíaco irregular potencialmente fatal en algunos pacientes.

Un estudio titulado “Quinolone antibiotics” publicado en el 2019 en la revista *Royal Society of Chemistry* realizado por los autores Blaskovich, Pham y Ziora en el cual explican que las quinolonas es una familia de antibióticos que se descubrió a principios de la década de 1960, desde entonces tomaron un papel importante para terapias de las infecciones adquiridas en la comunidad y en los hospitales. El primer antibiótico que se descubrió de esta familia fue el ácido nalidíxico en el año 1962 como parte de una investigación en el Instituto de Investigación Sterling-Winthrop.

## **Antecedentes Internacionales**

Arbogast, Hall, Murray, Stein y Wayne en el año 2012, en Nashville, Estados Unidos; realizan su artículo titulado “Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death” publicado en la revista médica *The New England Journal of Medicine*; realizan un estudio para detectar el riesgo cardiovascular relacionado con la terapia de antibióticos, incluyeron pacientes entre 30-74 años de edad, cardiópatas y sanos a los cuales un porcentaje de estos se les administró: amoxicilina, azitromicina, ciprofloxacina y levofloxacino; y el otro porcentaje no recibió terapia con macrólidos y quinolonas; los pacientes que tomaron azitromicina presentaron mayor riesgo de muerte cardiovascular en comparación con aquellos pacientes que no tomaron antibióticos, el mismo comportamiento surgió por parte de las quinolonas.

En la revista médica *Annals of Family Medicine*, los autores Jacob, Lee, Mann, Nahhas, Sutton, Strayer, Shoaibi y Rao para el año 2014, en Carolina del Sur, Estados Unidos realizaron una investigación titulada “Azithromycin and Levofloxacin Use and Increased Risk of Cardiac Arrhythmia and Death” la cual tuvo como objetivo realizar un estudio para probar la hipótesis de la administración de azitromicina o levofloxacina aumentaría el riesgo de muerte cardiovascular y arritmia cardíaca en comparación con las personas que toman amoxicilina, se realizó en pacientes con una edad media de 56,8 años de edad, los autores concluyen que la azitromicina demostró un aumento significativo de riesgos de mortalidad y arritmias en los primeros 5 días del tratamiento en comparación con la amoxicilina, y el levofloxacino se administró durante 10 días mostrando un aumento del riesgo durante todos los días del tratamiento.

Baranchuk, Hasnain, Hancox, Gysel, Methot y Vieweg en el año 2014, en Reino Unido, realizaron una evaluación titulada “Erythromycin, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: Case reports, major risk factors and illness severity” la cual tuvo como objetivo identificar los factores que originan la prolongación del intervalo QT utilizando macrólidos como antibióticoterapia, realizaron una evaluación detallada de 29 casos, 22 mujeres y 7 hombres en un rango de edad de 18 a 95 años de edad, donde se administró eritromicina oral e intravenosa, la mayoría de estos pacientes presentaban factores de riesgo tales como: sexo femenino, edad

avanzada, presencia de enfermedad cardíaca y fármacos inhibidores de CYP3A4, por lo tanto; esta fue la razón principal de asociación a la prolongación del intervalo QT.

Un estudio realizado en American Medical Association en Estados Unidos publica un estudio en el año 2015, titulado “Association of Azithromycin With Mortality and Cardiovascular Events Among Older Patients Hospitalized With Pneumonia” dado por los autores Alvarez, Anzuetto, Copeland, Downs, Fine, Frei, Good, Halm, Johnson, Mortensen, Metersky, Pugh y Restrepo, el cual tenía como objetivo examinar el uso de azitromicina, su asociación con mortalidad y eventos cardiovasculares en pacientes hospitalizados; realizaron un estudio retrospectivo donde incluyen pacientes mayores de 65 años hospitalizados con neumonía, un porcentaje de ellos recibió terapia con azitromicina y el restante con otro tipo de terapia, los pacientes de edad avanzada que se les administró azitromicina presentó un menor riesgo de mortalidad en comparación con los demás antibióticos, de esta manera se asocia un beneficio neto del uso de azitromicina.

Dixon, Garg, Hackam, Trac, Jandoc McArthur y Nash realizaron una investigación en el año 2015 en Canada, titulado “Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults” los autores explican, el objetivo principal se basó en examinar el riesgo de arritmias ventriculares y la mortalidad asociada al uso de antibióticos macrólidos en relación con los antibióticos no macrólidos. Realizaron un estudio retrospectivo donde se incluyeron adultos mayores a 65 años de edad a los mismos se les prescribió macrólidos en administración oral, entre ellos azitromicina, claritromicina y eritromicina; se mostraron dos resultados, en los 30 días posteriores a la prescripción se mostró arritmia ventricular y el segundo resultado fue la mortalidad por cualquier causa a los 30 días. Hicieron un emparejamiento a los pacientes que no se les administró antibióticos no macrólidos tales como amoxicilina, cefuroxima y levofloxacina.

Continuando la idea anterior, en comparación con los antibióticos no macrólidos, los antibióticos macrólidos no se asociaron con riesgo mayor de arritmias. Además, los autores identificaron factores de riesgo que predisponen la prolongación del intervalo QT inducida por macrólidos, tales como: sexo femenino, edad avanzada, enfermedad cardíaca, hipopotasemia, hipomagnesemia, bradicardia, entre otros.

Un estudio titulado “Drug-induced QTc interval prolongation: A multicenter study to detect drugs and clinical factors involved in every day practice” del año 2016 publicado en Buenos Aires, Argentina realizado por los autores Álvarez, Bagnes, Belloso, Diez, Di Girolamo, Gonzalez, Sparanocchia y Villa explican, el objetivo de estudio fue determinar la aparición y características de la prolongación del intervalo QT inducidas por fármacos en prácticas clínicas, el estudio prospectivo correspondió a pacientes hospitalizados en el periodo de septiembre 2010 y junio 2012 donde se incluyeron 623 mujeres y 647 hombres en un rango de edad de  $55 \pm 21$  años; el 52,2% presentaba factores de riesgo, 47,09% de los fármacos prescritos fueron antimicrobianos dando como resultado prolongación del intervalo QT con claritromicina y amoxicilina.

Un estudio titulado “Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias” por los autores Hong, Huang, Liu, Ma, Wan, Wengen, Yuan y Zhu en el año 2017, en China realizaron un meta análisis en donde su objetivo se basó en cuantificar la asociación entre el uso de fluoroquinolonas y el riesgo de eventos relacionados con arritmias graves. Incluyeron 16 estudios donde 7 de ellos demostraron arritmias graves con gatifloxacino, moxifloxacino, ciprofloxacino y levofloxacino; 3 estudios incluyeron muerte cardiovascular y 11 estudios estaban relacionados con muertes ocasionadas por otras causas. De esta manera los autores determinan que el uso de antibiótico terapia con fluoroquinolonas se relaciona con un riesgo absoluto de muertes súbitas o arritmias ventriculares además, la moxifloxacina y levofloxacina mostraron un mayor riesgo de arritmias graves.

American Heart Association en Polgreen, realiza la publicación de un artículo en el 2018 titulado “Estimated Cardiac Risk Associated With Macrolides and Fluoroquinolones Decreases Substantially When Adjusting for Patient Characteristics and Comorbidities” por los autores Cavanaugh, Girotra, London, Polgreen, L. Polgreen, P. Riedle y Schroeder investigaron los posibles riesgos a nivel cardiovascular asociado a la terapia antimicrobiana en pacientes cardiopatas, en el estudio se incluyeron pacientes mayores a los 66 años de edad a los mismos se les prescribió azitromicina, claritromicina, levofloxacina, moxifloxacina, doxiciclina y amoxicilina-clavulanato.

Los resultados de dicho estudio mostraron a la semana posterior de la administración de los antibióticos muertes, infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular, fibrilación no auricular y

arritmia ventricular. Ajustaron los modelos, incluyendo comorbilidades de los pacientes, medicamentos, procedimientos, entre otros... Determinaron un riesgo atenuado de los macrólidos y de las fluoroquinolonas un riesgo significativo. Los autores concluyen que la mayoría de antimicrobianos no se encuentran relacionados con riesgo cardíaco adverso sin embargo, la azitromicina y la claritromicina específicamente sí presentan riesgo de eventos cardíacos.

Un estudio titulado “Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT prolongation in Real-World Practice” publicado en el 2018 en Corea en la revista científica *BioMed Research International*, realizado por los autores Choi, Y. Choi, J. Chung Lim y Yoon explican, el objetivo del estudio fue evaluar el riesgo de exposición de azitromicina asociado a la prolongación del intervalo QT, se realizó mediante el análisis de electrocardiogramas de 402,607 pacientes y sus historias clínicas correspondientes. Se comparó la azitromicina con la amoxicilina, dando como resultado para azitromicina 1,40 (intervalo de confianza [IC] del 95% 1,23-1,59) y para la prolongación grave del intervalo QT ( QTc> 500 ms) fue 1,43 (IC del 95%, 1,13-1,82).

Los resultados con respecto a amoxicilina fueron de 1,06 (IC del 95%, 0,97-1,15) y 0,88 (IC del 95%, 0,70-1,09) con respecto a la prolongación del intervalo QT. De esta manera los autores concluyen a su estudio que se evidencia un riesgo de prolongación del intervalo QT ya que existe una alteración significativa, especialmente en pacientes ancianos que fueron expuestos a la antibiótico terapia con azitromicina.

Hsu, W., Hsu, T., Lee, M., Lee, C., Porta y Tsai en el año 2019 realizan un estudio en Taiwan titulado “Fluoroquinolone use and serious arrhythmias: A nationwide case-crossover study” el cual tuvo como objetivo evaluar la relación temporal que existe en el uso de fluoroquinolonas y las arritmias graves mediante un análisis de casos cruzados utilizando la base de datos nacional, compararon la distribución y exposición de las quinolonas en un período de 30 días antes del evento de arritmia grave y 5 períodos de 30 días antes del evento. Se mostró que las quinolonas presentan un mayor riesgo de arritmia grave en el período de 30 días antes del evento, los fármacos asociados a este riesgo fueron moxifloxacina, gatifloxacina, levofloxacino y ciprofloxacino ya que detectaron prolongación del intervalo QT; de esta manera la exposición de

esta familia de antibióticos se asoció con eventos arrítmicos graves independientemente de la proximidad temporal de su prescripción.

En un estudio llamado “Intervalo QTc prolongado en pacientes de Clínica Médica: estudio multicéntrico” publicado en la Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna, realizado por Roy, et al (2020) el cual tenía como objetivo determinar la frecuencia de SQTP en pacientes adultos ingresados en los Servicios de Medicina Clínica, con el fin de describir las características demográficas, clínicas, de laboratorio y el uso de medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT; un 55% correspondían a hombres y un 45% a mujeres los cuales el 62% presentaban hipertensión arterial, se les administró ciprofloxacino y levofloxacina. Se observaron variables, entre esas las electrocardiográficas al ingreso y a la semana de estar internados en el hospital, de esta manera determinaron que el valor del intervalo fue  $\geq 0,45$  segundos en hombres y  $\geq 0,47$  segundos en mujeres mostrando de esta manera un incremento mayor del intervalo QT en pacientes femeninas.

### **Antecedentes Nacionales**

La revista médica de Costa Rica y Centroamérica en el año 2009 publica una revisión bibliográfica titulada “Síndrome de QT largo” que tiene como autor Montero y Quesada, la misma tiene como objetivo determinar el intervalo QT el cual es definido con base en la edad y el sexo del paciente, de 10-15% de los pacientes con esta patología presentaron un valor de intervalo QT dentro del rango de referencia según su sexo y edad, con respecto a los pacientes que presentan QT normal en reposo podrían presentar prolongación con ejercicio o algún tipo de estimulación, de esta manera el autor concluye, la asociación de una alteración del intervalo QT puede ser dada por algunos medicamentos e incluso algunos factores como alteraciones electrolíticas, enfermedad cardíaca e incluso el sexo femenino.

Fernández en el año 2015 en Costa Rica, realiza a un informe titulado “Medicamentos y prolongación del intervalo QT” el cual fue publicado por el Centro de Información de Medicamentos Servicio de Farmacia del Hospital San Juan de Dios; donde tuvo como objetivo la revisión de los fármacos que podrían causar prolongación el intervalo QT, como resultado

determinaron que los principales medicamentos que causan la patología son los antiarrítmicos, antipsicóticos, antivirales, antimálaricos, antidepresivos y antibióticos; donde hace referencia la familia de macrólidos, siendo la eritromicina y la claritromicina relacionados con arritmias ventriculares; por otro lado la familia de las fluoroquinolonas constituyen el segundo grupo asociado a la enfermedad, siendo la ciprofloxacina la más segura de esta familia. El autor concluye que la mayoría de estos fármacos que originan la patología son no cardiovasculares y no se tiene conciencia del riesgo que puede estar asociado a su uso.

En el año 2020, Cairol, Morún, Loaiza y Segura realizaron una investigación en la Universidad Iberoamericana (UNIBE) titulada “Estudio observacional de la relación entre el intervalo QT, la frecuencia cardíaca y su variabilidad mediante un modelo estadístico” cuyo objetivo fue determinar las variables de intervalo QT, frecuencia cardíaca, intervalo RR del paciente utilizando fórmulas y el cálculo de QT corregido, se realizó con una muestra de 100 electrocardiogramas donde calcularon toda la información requerida dando como resultado una relación entre la frecuencia cardíaca y el intervalo QT, por cada frecuencia cardíaca mayor, menor será el intervalo QT del paciente aunque este presente alguna patología; los autores concluyen la que existe una correlación alta entre la frecuencia cardíaca y el intervalo QT de los pacientes.

## PROYECCIONES

- Se pretende analizar los efectos adversos que conllevan a riesgos de futuras patologías asociados con la terapia de macrólidos y quinolonas en pacientes con cardiopatías, como lo es la hipertensión arterial.
- Se desea determinar las diferencias que conllevan a la prolongación del intervalo QT entre las dos familias de antibióticos macrólidos y quinolonas.
- Se espera conocer la percepción de los especialistas en el tema, sobre el uso de los antibióticos macrólidos y quinolonas en pacientes hipertensos y una prescripción alterna con menor riesgo de futuras patologías mortales.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### Aparato cardiovascular

Las células del organismo son dependientes del líquido intersticial que las rodea ya que son su fuente de oxígeno y de nutrientes; los niveles de gases, nutrientes y productos de desecho se mantienen estables en el líquido intersticial mediante un intercambio continuo entre este y la sangre circulante. El sistema circulatorio es el encargado de bombear, transportar y distribuir la sangre por todo el organismo, así mismo como proporcionar los nutrientes esenciales a las células para el metabolismo y eliminación de productos de desperdicio de las células. Se integra con el corazón que es el órgano principal del sistema circulatorio y los vasos sanguíneos: arterias, venas y capilares. La pared de dichos vasos sanguíneos es tubular, flexible y adaptable a condiciones fisiológicas del organismo como la vasodilatación y vasoconstricción. (Sepúlveda y Elizondo, 2015)

Por lo tanto, las funciones del aparato cardiovascular dependen del corazón, este es un órgano muscular pequeño con una medición de aproximadamente lo mismo que un puño, late alrededor de 100.000 veces cada día impulsando la sangre por medio de los vasos sanguíneos situados entre el corazón y los tejidos periféricos. Tiene cuatro cámaras musculares, las aurículas y los ventrículos derecho e izquierdo; este proceso es dividido en dos circuitos: el circuito pulmonar, el cual transporta sangre rica en dióxido de carbono desde el corazón hasta las superficies de intercambio gaseoso en los pulmones y devuelve sangre rica en oxígeno al corazón; el circuito sistémico, transporta sangre rica en oxígeno desde el corazón hasta el resto de las células, de esta manera devuelve sangre rica en dióxido de carbono al corazón. (Martini, Timmons y Tallitsch, 2009)

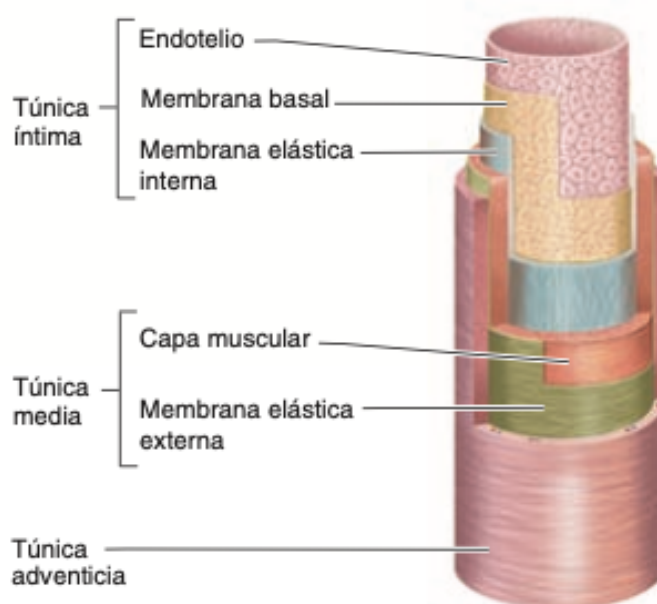
Continuando la idea anterior; ambos circuitos inician y finalizan en el corazón. Las arterias cumplen la función de alejar la sangre del corazón y las venas retornan la sangre al corazón; los capilares son vasos de intercambio de nutrientes, gases en disolución y los productos de desecho entre la sangre y los tejidos circundantes. Los capilares son pequeños vasos con una pared fina que interconectan las arterias y venas pequeñas, se les denomina capilares ya que son vasos de intercambio porque sus finas paredes permiten el intercambio de nutrientes, los gases en disolución

y los productos de desecho entre la sangre y los tejidos circundantes. El corazón se encuentra localizado cerca de la pared torácica anterior, posterior al esternón, dentro de la cavidad pericárdica, una zona anterior de la parte del cuerpo, dicha cavidad se encuentra recubierta por una membrana serosa: el pericardio, el cual es dividido en el pericardio visceral y el pericardio parietal. (Martini, Timmons y Tallitsch, 2009)

## Arterias

Las arterias son conductos elásticos y contráctiles por donde es transportada la sangre desde al corazón a todos los órganos, su origen se reparte entre la arteria aorta y la arteria pulmonar. Su estructura esta conformada por tres túnicas: túnica externa o adventicia disponen la *vasa vasorum* de la arteria y su inervación, túnica media la cual es musculoelástica la misma ayuda a soportar la tensión de la sangre y la túnica íntima la cual desempeña un papel importante en la hemostasia. Existen cuatro tipos de arterias: arterias elásticas, arterias musculares, arteriolas y capilares, nutren todo el cuerpo excepto estructuras como el cartílago hialino, la córnea, el cristalino, la epidermis y las faneras. (Pró, 2014)

Figura 1. Estructura y capas que forman una arteria.

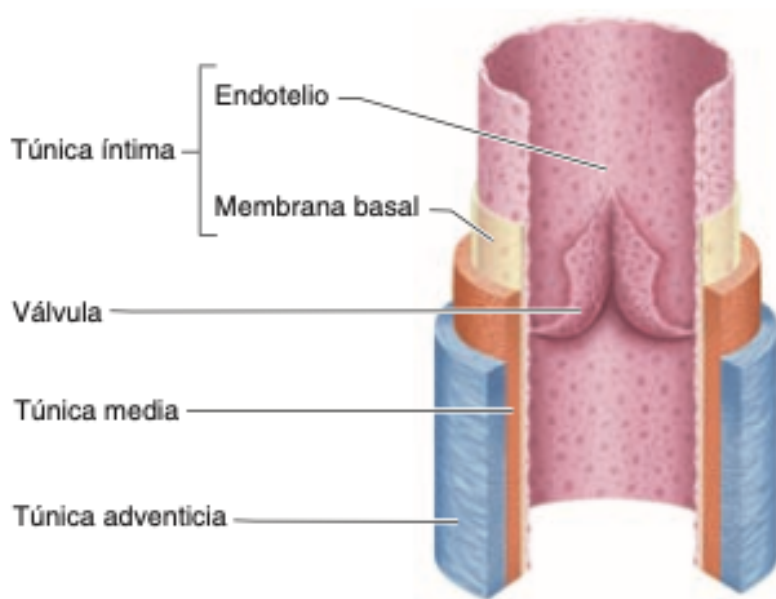


Nota: Tomado de (Pró, 2014)

## Venas

Son vías de conducción que transportan sangre desde los tejidos, su pared se encuentra formada por tres capas: la túnica interna que se encuentra constituida por capa de células endoteliales fusiformes; su función es el intercambio metabólico entre las células y la sangre a través de la pared del vaso, túnica media; conformada por células musculares lisas, siguiendo una disposición circular, fibras elásticas, fibras de colágeno y proteoglicanos. Su función se basa en regular el flujo sanguíneo, y la túnica externa es constituida por fibra y elementos de tejido conectivo, su función es relacionar el vaso con las estructuras que lo circundan. (Pró, 2014)

Figura 2. Estructura de la vena.



Nota: Tomado de (Pró, 2014)

## Funciones del sistema circulatorio

La funcionabilidad del sistema circulatorio es dividida en tres áreas: transporte, regulación y protección, explicado por (Fox, 2014):

## **Transporte**

Se da el transporte de todas aquellas sustancias que son necesarias para el metabolismo celular, tales como:

### **Respiratorias**

Los eritrocitos transportan el oxígeno hacia las células, el oxígeno que viene del aire inhalado es fijado en las moléculas de hemoglobina en los eritrocitos y es transportado hacia las células para así producir la respiración aeróbica en los pulmones; el dióxido de carbono originado por la respiración celular se transporta por la sangre hacia los pulmones, de esta manera será eliminado en el aire que se exhala.

### **Nutritivas**

Los alimentos requieren del proceso de desintegración mecánica y química para que los mismos pueden absorberse a nivel de la pared intestinal hacia los vasos sanguíneos y linfáticos, la sangre que se encarga de transportar estas sustancias relacionadas con la digestión que fueron absorbidas, a través del hígado a todas las células del cuerpo.

### **Excretorias**

Los desechos metabólicos como la urea, agua, iones excesivos, entre otras son sustancias que el organismo no necesita por lo tanto se transportan por la sangre hacia los riñones y ser excretados por la orina.

### **Regulación**

La regulación contribuye tanto a nivel hormonal donde la sangre se encarga de transportar las hormonas desde su sitio de origen hacia los tejidos donde realizan sus distintas funciones

reguladoras: y la temperatura con respecto a su regulación es auxiliada por la desviación de la sangre desde vasos cutáneos más profundos hacia vasos más superficiales; cuando la temperatura del ambiente es alta la desviación de la sangre es la encargada de enfriar el cuerpo y si la temperatura del ambiente es baja la desviación de sangre ayuda a mantener la temperatura del cuerpo.

### **Protección**

El sistema circulatorio protege contra pérdida de sangre por lesión y contra patógenos, tales como microbios y toxinas exógenos en el organismo.

### **Anatomía del corazón**

Es un órgano conformado por dos bombas impulsoras de sangre, el corazón derecho que bombea sangre a los pulmones, y el corazón izquierdo que bombea sangre a los otros órganos del cuerpo. El corazón consta de cuatro cavidades donde cada aurícula se comunica con su ventrículo por medio del orificio auriculoventricular. Dicho órgano tiene un papel importante en la regulación de la homeostasis, dado por sustancias que son producidas por las paredes de las aurículas tales denominadas atriopeptinas. (García y Hurlé, 2005)

### **Estructura de la pared cardíaca**

La pared cardíaca está compuesta por tres capas principales que destacan (Grossman y Porth, 2014):

#### **Epicardio**

Es la capa visceral cubre el corazón y los grandes vasos en la superficie externa; es una membrana serosa constituida por un mesotelio, luego es plegada para formar la capa parietal que cubre el pericardio fibroso.

### **Miocardio**

Es la parte muscular del corazón, las células musculares cardíacas son estriadas por lo tanto están formadas por sarcómeros que contienen filamentos de actina y miosina. Las células miocárdicas al ser estimuladas el impulso viajan con velocidad de manera que el corazón puede latir.

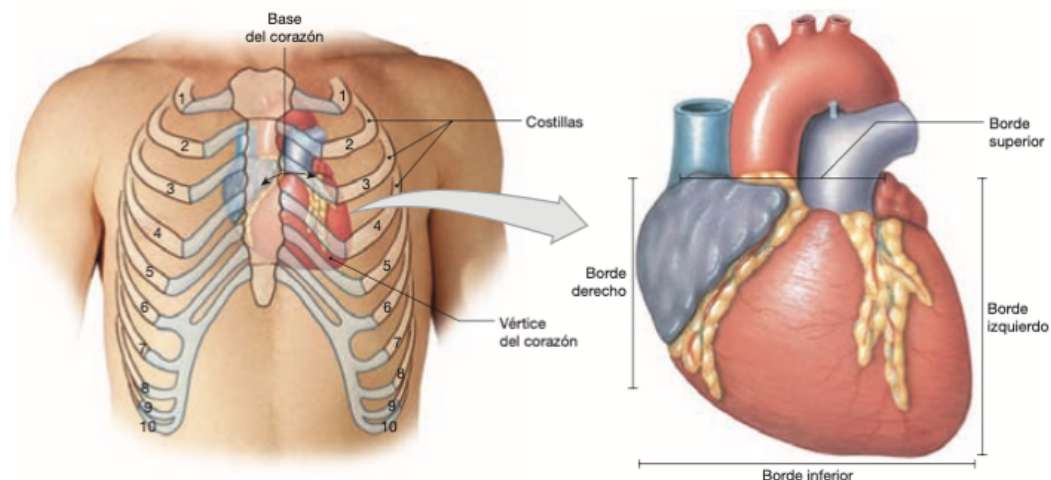
### **Endocardio**

Es un epitelio escamoso simple que tapiza las superficies internas del corazón, está conformada por tres capas; la más interna son células endoteliales lisas sostenidas por una capa delgada de tejido conectivo, la capa intermedia consiste en tejido conectivo denso con fibras elásticas y la capa externa está conformada por células de tejido conectivo que contiene vasos sanguíneos.

### **Orientación del corazón**

Se encuentra ubicado en la parte anterior e inferior del tórax, en el espacio denominado mediastino, la base es la parte superior más ancha donde se une a las principales venas y arterias, se sitúa posterior al esternón a nivel del tercer cartílago costal y el centro a 1,2 cm hacia el lado izquierdo. El vértice es la zona redondeada del corazón; dicho órgano en una persona adulta mide aproximadamente 12,5 cm desde su base hasta el vértice. (Martini, Timmons y Tallitsch, 2009)

Figura 3. Posición y orientación del corazón.



Nota: Tomado de (Martini, Timmons y Tallitsch, 2009).

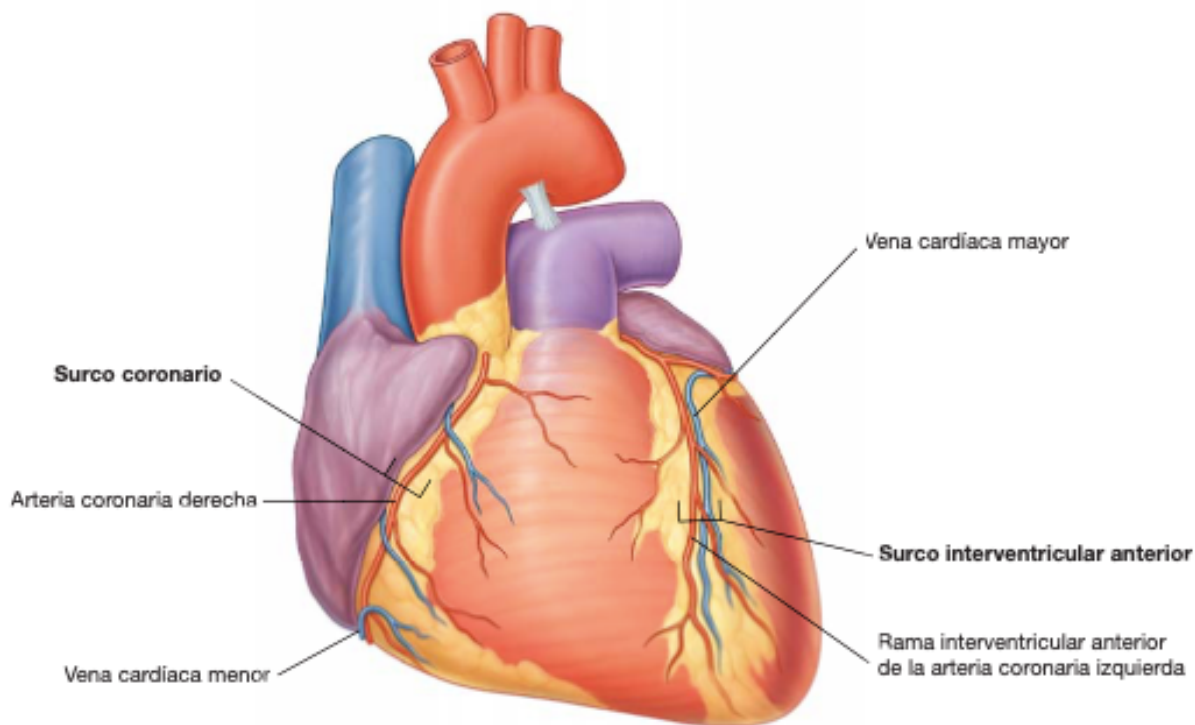
### **Surcos externos**

Los tabiques internos dividen el corazón en cuatro cámaras dando lugar a depresiones externas o superficiales denominadas surcos, explicados por (Drake, Mitchell y Wayner, 2010):

#### **Surco coronario**

Separa las aurículas de los ventrículos y rodea el corazón; en su trayecto en torno al corazón, contiene a la arteria coronaria derecha, la vena cardíaca menor, el seno coronario y la rama circunfleja de la arteria coronaria izquierda.

Figura 4. Cara anterior del corazón.

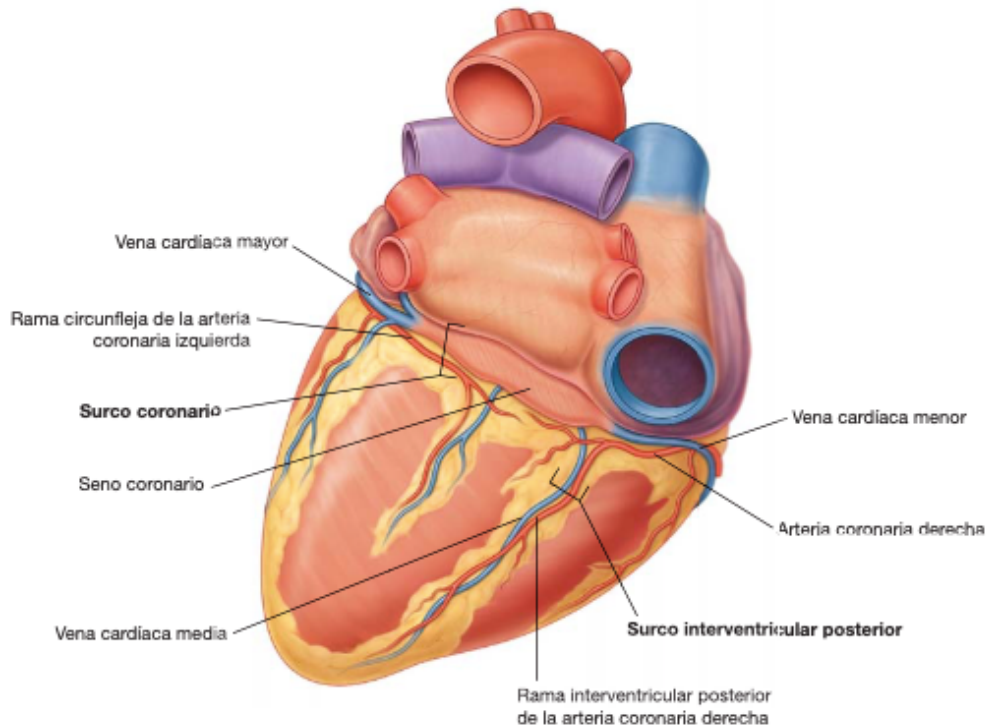


Nota: Tomado de (Drake, Mitchell y Wayner, 2010)

### **Surcos interventriculares anterior y posterior**

Separan los dos ventrículos, el surco interventricular anterior se encuentra situado en la cara anterior del corazón y también se encuentra la arteria interventricular anterior, así como la vena cardíaca mayor o también denominada magna. El surco interventricular posterior se encuentra en la superficie diafragmática del corazón, allí esta situada la arteria interventricular posteriori y la vena cardíaca media o interventricular posterior.

Figura 5. Cara diafragmática y base del corazón.



Nota: Tomado de (Drake, Mitchell y Wayner, 2010)

### **Taquiye (septo) interventricular**

Es una pared que separa las aurículas derecho e izquierda y ventrículos derecho e izquierdo, presenta un grosor bastante importante acercándose de 10 o 12 mm a la punta del corazón. Presenta dos porciones; la muscular y la membranosa que procede del endocardio; en dicho tabique interventricular se da la inserción de la valva septal de la válvula tricúspide y la valva anterior de la válvula mitral. En su parte derecha se encuentra el atrio derecho por encima de la válvula tricúspide y, en su parte izquierda está el ventrículo izquierdo, por debajo de la válvula mitral; dicha región del tabique del corazón es delgada y su porción inferior se une con el tabique interventricular; la porción membranosa es recorrida, en el superior de la valva septal de la válvula tricúspide por el fascículo auriculoventricular que es parte del sistema auriculoventricular de conducción del corazón. El mismo se divide en dos ramas que se encuentran en el tabique interventricular. (Pró, 2014)

Las aurículas y los ventrículos presentan distintas funciones asociadas a diferencias estructurales externas e internas, las aurículas reciben sangre de las venas que se dirige hacia los ventrículos, mientras que los ventrículos impulsan la sangre a los circuitos sistémico y circuito pulmonar. Sus características y organización detalladas, por (Martini, Timmons y Tallitsch, 2009):

### **Aurícula derecha**

Se encuentra situada anterior, inferior y a la derecha de la aurícula izquierda, recibe sangre pobre en oxígeno de la circulación sistémica a través de la vena cava superior, la misma desemboca en la parte posterior y superior de la aurícula, regresa sangre venosa de tórax, miembro superior, cuello y cabeza; y de la vena cava inferior desemboca en la parte posterior e inferior de la aurícula derecha, devuelve sangre de órganos y tejidos de la cavidad abdominal, pélvica y de los miembros inferiores. Dentro de las estructuras de la superficie interna de la aurícula derecha se encuentran los músculos pectíneos que son crestas musculares, además el tabique interventricular que separa las aurículas derecha e izquierda, en el mismo existe una apertura ovalada denominado foramen o agujero oval el cual se presenta desde la quinta semana de desarrollo embrionario hasta el nacimiento luego de esto, los pulmones inician su funcionamiento y dicha apertura se cierra.

### **Ventrículo derecho**

La superficie interna del ventrículo presenta una estructura denominada: trabéculas carnosas, son una serie de pliegues musculares irregulares. Presenta la banda moderadora que se extiende desde el tabique interventricular, el mismo divide los ventrículos hasta la pared anterior del ventrículo derecho y las bases de los músculos papilares. La sangre venosa pobre en oxígeno se dirige a través de la válvula tricúspide o también denominada válvula auriculoventricular (AV) derecha, los bordes de las cúspides se encuentran unidos a haces de fibras colágenas las cuales se llaman cuerdas tendinosas y limitan el movimiento de las cúspides, a su vez evitan el retorno de sangre desde el ventrículo derecho a la aurícula derecha, las mismas dan origen en los músculos papilares.

### **Aurícula izquierda**

Se extiende posterior a la aurícula derecha, la mayor parte de la parte posterior del corazón forma parte de la aurícula izquierda, presenta gran distensibilidad por estar conformada de paredes finas. La vena pulmonar derecha y la vena pulmonar izquierda desembocan en la parte posterior de dicha aurícula, presenta una orejuela y en su estructura no se encuentran músculos pectíneos. La sangre rica en oxígeno que circula desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo atraviesa la válvula mitral o bicúspide, como su nombre lo dice presenta dos cúspides y evita que la sangre fluya en dirección contraria.

### **Ventrículo izquierdo**

Se caracteriza por presentar el miocardio más grueso de todas las cámaras cardíacas permitiendo desarrollar la presión suficiente para impulsar la sangre por todo el circuito sistémico; la irrigación del miocardio se da por las arterias coronarias derecha e izquierda, las mismas se originan en los senos aórticos. Presenta trabéculas carnosas más prominentes, tres músculos papilares y no existe banda moderadora. La sangre sale del ventrículo izquierdo a través de la válvula aórtica hacia la aorta ascendente donde se aprecian senos aórticos, los mismos cumplen la función de evitar la adherencia de las cúspides en la pared de la aorta esto cuando se da la apertura de la válvula. A su vez, la válvula aórtica evita el retorno de la sangre hacia el ventrículo izquierdo una vez ha sido impulsada fuera del corazón hacia el circuito sistémico.

### **Circulación pulmonar y sistémica**

El sistema cardiovascular presenta dos divisiones que son las principales: circuito pulmonar, donde transporta sangre a los pulmones con el fin de realizar un intercambio gaseoso, la misma se regresa al corazón, este circuito es irrigado por la mitad de la región derecha del corazón de esta manera, recibe la sangre que ha circulado por el organismo; bombea la misma con poco oxígeno hacia el troco pulmonar el cual se divide en arteria pulmonar derecha e izquierda donde las mismas transportan sangre a los alveolos donde se da la descarga de dióxido de carbono y se recoge oxígeno con el fin de fluir abundante oxígeno por las venas pulmonares al lado izquierdo del corazón. (Saladin, 2013)

Por otra parte, el circuito sistémico se basa en la irrigación de sangre en todos los órganos del cuerpo dado por el lado izquierdo del corazón por medio de la aorta, la misma realiza su recorrido por medio del cayado aórtico y otras arterias importantes, una vez que la sangre ha circulado por todo el organismo, la nueva sangre desoxigenada regresa al lado derecho del corazón a través de las grandes venas: la cava superior, encargada de drenar la parte superior del cuerpo y la cava inferior, encargada de drenar lo que se encuentra situado debajo del diafragma. (Saladin, 2013)

Figura 6. Características de la circulación pulmonar y sistémica.

	Fuente	Arterias	Contenido de O <sub>2</sub> de arterias	Venas	Contenido de O <sub>2</sub> de las venas	Terminación
<i>Circulación pulmonar</i>	Ventrículo derecho	Arterias pulmonares	Bajo	Venas pulmonares	Alto	Aurícula izquierda
<i>Circulación sistémica</i>	Ventrículo izquierdo	Aorta y sus ramas	Alto	Venas cavas superior e inferior y sus ramas*	Bajo	Aurícula derecha

Nota: Tomado de (Ira, 2014)

De acuerdo con Raff y Levitzky (2013) un aspecto importante de la circulación pulmonar y sistémica es:

Las circulaciones pulmonar y sistémica están dispuestas en serie, es decir, una después de la otra, en consecuencia, los hemicardios derecho e izquierdo deben bombear, cada uno, el mismo volumen de sangre cada minuto, esta cantidad se llama el gasto cardiaco; de manera que un gasto cardiaco de 5 a 6 l/min es normal para un individuo en reposo. (p.201)

### Ciclo cardíaco

Es un conjunto de manifestaciones eléctricas, acústicos y hemorreológicos que presentan interacciones entre sí, mientras se da un latido cardiaco. El ciclo cardíaco tiene una duración de 80 mseg, el mismo se subdivide en: sístole y diástole. (Rosas y Ayala, 2014)

### **Fase sistólica**

Tiene una duración de 30 mseg representando la tercera parte del ciclo, se da la contracción de ambos ventrículos y vacían su contenido en las arterias pulmonar y aorta. En este tiempo la válvula aórtica y pulmonar se abren con el fin de expulsar el contenido de los ventrículos, mientras que la válvula tricúspide y la válvula mitral permanecen cerradas para evitar un flujo retrógrado de la sangre que se encuentra en las cavidades ventriculares a las aurículas, el único aporte sanguíneo que las mismas tengan debe provenir del retorno venoso sistémico y pulmonar. La sístole presenta una fase denominada contracción isovolumétrica, expulsión rápida, expulsión lenta y protodiástole. (Rosas y Ayala, 2014)

### **Fase de contracción isovolumétrica**

Después del inicio de la contracción ventricular se produce un aumento súbito de presión ventricular ocasionando un cierre de las válvulas AV. Seguidamente, entre 0,02 a 0,03 segundos el ventrículo acumula una presión suficiente que ayuda a abrir las válvulas AV semilunares (aórtica y pulmonar) contra las presiones de la aorta y de la arteria pulmonar; durante este período se origina la contracción en los ventrículos, pero no vaciado. Esto se denomina período de contracción isovolumétrica o isométrica, lo que quiere decir que se produce aumento de la tensión en el músculo. (Hall, 2011)

### **Fase diastólica**

Conforma dos terceras partes del ciclo cardíaco con una duración de 500 mseg, los ventrículos se encuentran relajados, existe un flujo de las aurículas derecha e izquierda hacia sus correspondientes ventrículos el mismo es pasivo debido al gradiente de presión que existe entre las aurículas y los ventrículos; se da una contracción auricular pero solo se presenta al final de la diástole. Las fases que comprende parte de la diástole son la relajación isovolumétrica, llenado ventricular rápido, llenado ventricular lento y contracción auricular. (Rosas y Ayala, 2014)

De acuerdo con Grossman y Porth (2014), el trabajo y eficiencia del corazón se mide en términos de gasto cardíaco, es decir la cantidad de sangre que el corazón bombea por minuto. El gasto cardíaco (GC) es el producto del volumen por latido (VL) y la frecuencia cardíaca (FC); es medible y puede variar según el tamaño del cuerpo y sus necesidades metabólicas, puede aumentar o disminuir con la actividad física, el estado en reposo y el sueño, el GC promedio en reposo en los adultos podría variar entre 4 lpm y 6 lpm. El gasto cardíaco puede ser expresado mediante la siguiente ecuación:

$$GC = VL \times FC$$

Por otra parte, la capacidad del corazón para incrementar su gasto cardíaco es ocasionado de acuerdo con las necesidades del cuerpo, depende sobre todo de 4 factores explicados por (Grossman y Porth, 2014):

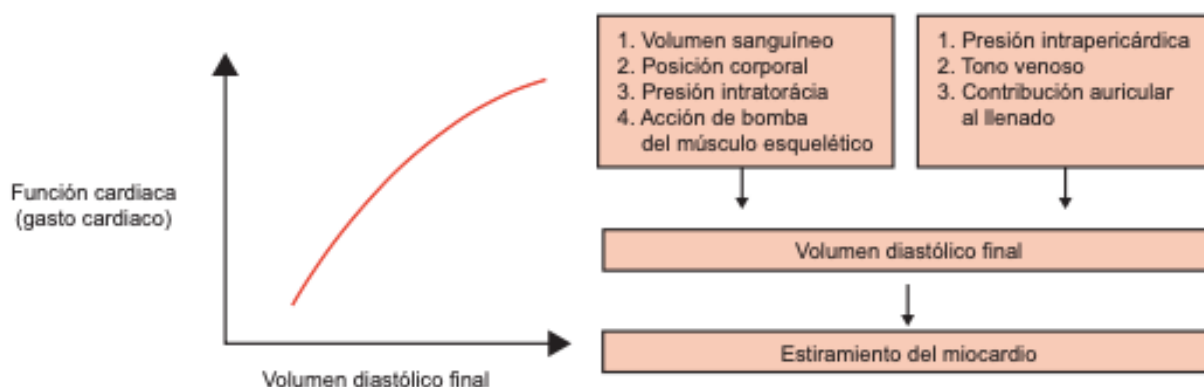
- Precarga o llenado ventricular.
- Poscarga o resistencia a la eyección cardíaca de sangre.
- Contractilidad cardíaca.
- Frecuencia cardíaca.

## **Determinantes de la función ventricular**

### **Precarga**

Es la longitud de la miofibrilla en reposo que se da antes de la contracción ventricular, el volumen sistólico genera la longitud diastólica. Cuanto mayor sea el volumen sistólico mayor será estiramiento de la miofibrilla en reposo y a su vez, mayor fuerza de contracción miocárdica, por lo tanto, mayor volumen expulsado. Alteraciones como insuficiencias aórtica o mitral desencadenando un aumento del volumen causando el aumento de la precarga; para la regulación del gasto cardíaco se utiliza la ley de Frank-Starling. El volumen del llenado ventricular guarda estrecha relación con puntos importantes del retorno venoso, tales como: volumen sanguíneo, distribución del volumen sanguíneo (posición corporal, presión intratorácica, presión intrapericárdica y tono venoso) y la contribución auricular al llenado diastólico. (Rosas y Ayala, 2014)

Figura 7. Precarga: curva de Frank-Starling.



Nota: Tomado de (Rosas y Ayala, 2014).

## Poscarga

La presión que se genera en un ventrículo cuando se contrae debe ser mayor que la presión en las arterias, cuando la sangre empieza a eyectarse desde el ventrículo, el volumen agregado de sangre en las arterias causa un aumento de la presión arterial media contra el “cuello de botella” presentado por la resistencia periférica; la eyección de sangre se detiene poco después de que la presión aórtica se iguala a la presión intraventricular. Por esta razón, la resistencia periférica total presenta una impedancia a la eyección de sangre desde el ventrículo, o una poscarga impuesta sobre el ventrículo después de que ha empezado la contracción. De esta manera, se le denomina poscarga porque es la presión en la que el músculo ejerce su fuerza contráctil para desplazar la sangre hacia la aorta. Se llama poscarga porque es el trabajo que se impone al corazón después del inicio de la contracción. (Fox, 2014)

## Contractibilidad cardíaca

Es la capacidad del corazón para cambiar su fuerza de contracción sin realizar un cambio en su longitud de reposo, la contractibilidad del miocardio depende de ciertas propiedades: las bioquímicas y las biofísicas ya que regulan las interacciones de la actina y la miosina en las células miocárdicas y a su vez, la cantidad de iones calcio presentes depende del proceso contráctil. El

estado contráctil del miocardio puede ser modificado por la influencia inotrópica. (Grossman y Porth, 2014)

### **Frecuencia cardíaca**

Determina el período con la que la sangre se eyecta del corazón, conforme aumenta la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco debe de aumentar. Con el aumento de la frecuencia cardíaca se reduce el tiempo disponible para la diástole y los ventrículos tienen menos tiempo para llenarse. Si la frecuencia cardíaca es de 75 lpm, el ciclo cardíaco tiene una duración 0,8 segundos, de los cuales cerca de 0,3 segundos se dedican a la sístole y quedan alrededor de 0,5 segundos para la diástole. Se determina mediante la palpación del pulso arterial o auscultando el área precordial. Su medición se recomienda realizarla con un cronómetro y así contar los latidos cardíacos en ese intervalo de tiempo, los valores normales de una frecuencia cardiaca se encuentran en un rango de 60 y 100 latidos por minuto. (Rosas, 2010)

### **Actividad eléctrica del corazón**

Los latidos cardíacos son procedentes del sistema de conducción cardiaca, el cual se extiende por todas las regiones del miocardio, está conformado por varias estructuras, tales como: nodo sinoauricular (nodo SA); las vías auriculares internodales, el nodo auriculoventricular (nodo AV), el haz de His y el sistema de Purkinje. Dichas partes del sistema de conducción emiten descargas espontáneas, el nodo sinoauricular descarga con más rapidez a todas las regiones antes que se emitan descargas, de esta manera es llamado marcapaso cardíaco normal; su frecuencia de activación determina la frecuencia con la que late el corazón. (Barret, Barman, Boitano y Brooks, 2016)

Saladin (2013), menciona que el latido cardíaco se encuentra integrado por un marcapasos interno generando y conduciendo señales eléctricas en el siguiente orden:

### **Nódulo sinoauricular (SA)**

El nódulo sinoauricular (SA) es una zona donde se encuentran cardiocitos las cuales son células cardíacas modificadas, ubicados en la aurícula derecha, debajo del epicardio, cerca de la vena cava superior. Dicho nódulo sinoauricular es el responsable de dar inicio a cada latido y a su vez, es el responsable de determinar el ritmo cardiaco y las señales que son generadas se dispersan por las aurículas.

### **Nódulo auriculoventricular (AV)**

Situado en el tabique intersticial, exactamente en su extremo inferior cerca de la válvula auriculoventricular, actúa como una compuerta eléctrica que es dirigida hacia los ventrículos, mientras que el esqueleto fibroso actúa como un aislante que evita que las corrientes lleguen a los ventrículos por alguna otra ruta adyacente.

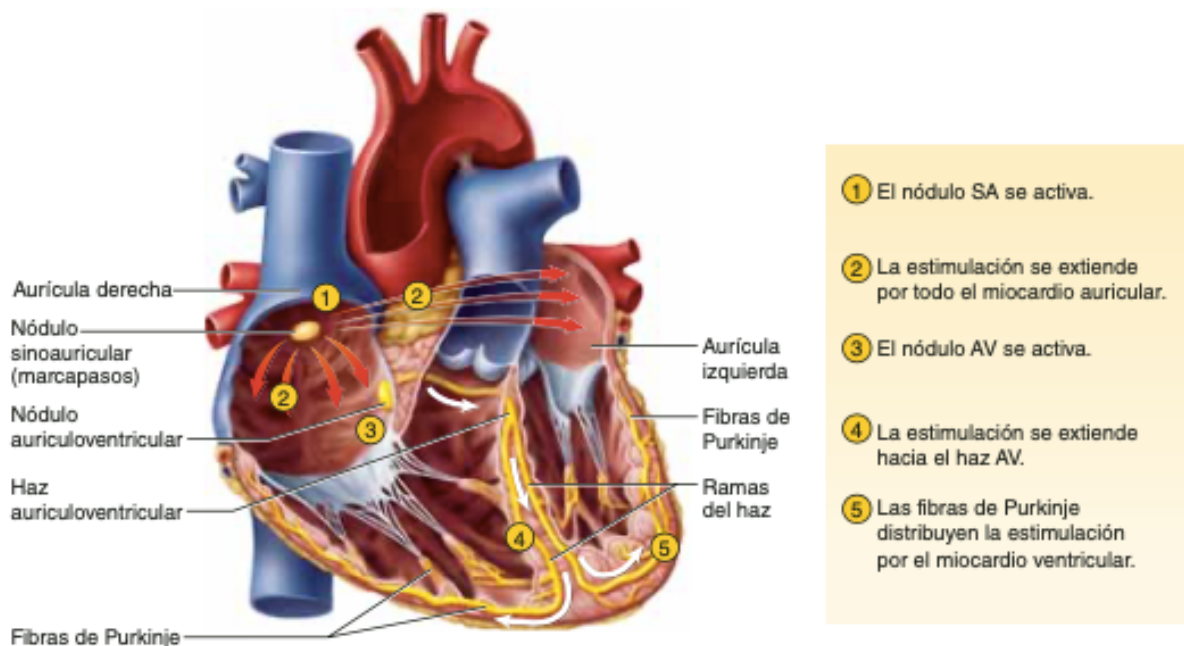
### **Haz auriculoventricular (AV) o haz de His**

Por este medio las señales generadas abandonan el nódulo auriculoventricular, el haz de His se bifurca en ramas la derecha e izquierda que ingresan en el tabique interventricular y descienden hacia el ápice.

### **Fibras de Purkinje**

Las fibras de Purkinje surgen del extremo inferior de las ramas del haz y se vuelven hacia arriba para extenderse por todo el miocardio ventricular. Su función principal es distribuir la estimulación eléctrica generada hacia los cardiocitos de los ventrículos y conformar una red más preparada en el ventrículo izquierdo que en el derecho.

Figura 8. Sistema cardiaco de conducción. Las señales eléctricas viajan a lo largo de rutas indicadas por las flechas.



Nota: Tomado de (Saladin, 2013)

### Haces internodales

Existen tres vías de conducción posibles para generar la transmisión del impulso eléctrico entre los nodos SA y AV explicadas por Rosas (2010):

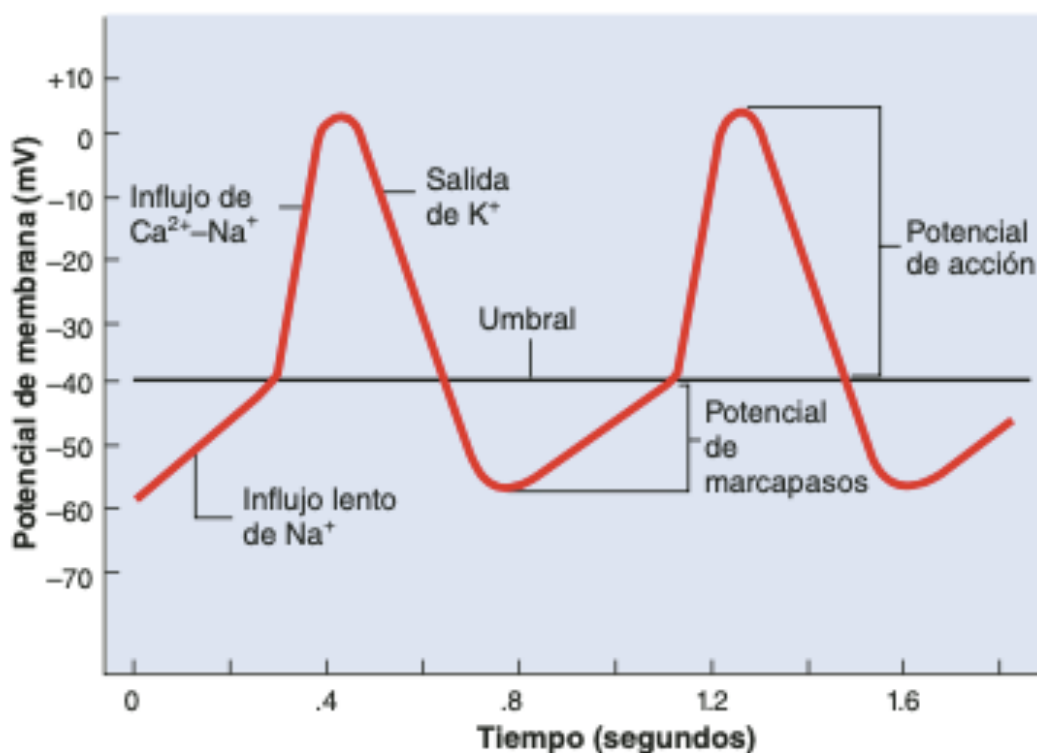
El haz internodal anterior o haz de Bachman, tiene un trayecto hacia delante, alrededor de la vena cava superior y desciende por el septum interauricular hasta el nodo AV. El haz internodal intermedio o de Wenckebach, sale del nodo SA y se dirige en sentido posterior, rodea la vena cava superior y desciende por el tabique interauricular hasta el nodo AV; y el haz internodal posterior o de Thorel, tiene un trayecto en sentido posterior en la crista terminalis de la aurícula derecha, para después continuar en el septum interauricular posterior hacia el nodo AV. (p.6)

### Potencial de marca pasos

El nódulo SA no presenta un potencial de membrana en reposo estable, el inicio de su potencial es dado casi a los -60 mV y luego asciende, mostrando una polarización gradual denominada potencial de marcapasos que es originado por un influjo lento de  $\text{Na}^+$  y sin una salida

de  $K^+$  que pueda ayudar a compensar. De esta forma, cuando el potencial de marcapasos alcanza un umbral de  $-40$  mV, los canales de calcio se abren e ingresa el  $Ca^{2+}$  que fluye el interior desde el líquido extracelular; esto genera la fase de despolarización del potencial de acción que logra llegar a su máximo, valor mayor de  $0$  mV, en este punto los canales de  $K^+$  se abren y deja la célula haciendo que el citosol se vuelva más negativo y crea la fase de repolarización. Finalmente, si se completa la repolarización, los canales de  $K^+$  se cierran y el potencial de marcapasos inicia otra vez, en su camino a producir el latido siguiente. (Saladin, 2013)

Figura 9. Potenciales de marcapasos y de acción en el nódulo SA.



Nota: Tomado de (Saladin, 2013)

### Potencial de acción miocárdico

El nodo sinusal es una estructura que presenta 15 mm de longitud, localizada en la zona superior de la aurícula derecha, por debajo de la desembocadura de la vena cava superior. Dicha

estructura está inervada por el nervio vago que a su vez le brinda estímulos parasimpáticos y por medio de los nervios espinal (T1 a T4) recibe estímulos simpáticos, el nodo sinusal tiene el mayor automatismo en el corazón emitiendo estímulos a una frecuencia de 70 a 80 lpm convirtiéndolo en el marcapasos del corazón. (Saladin, 2013)

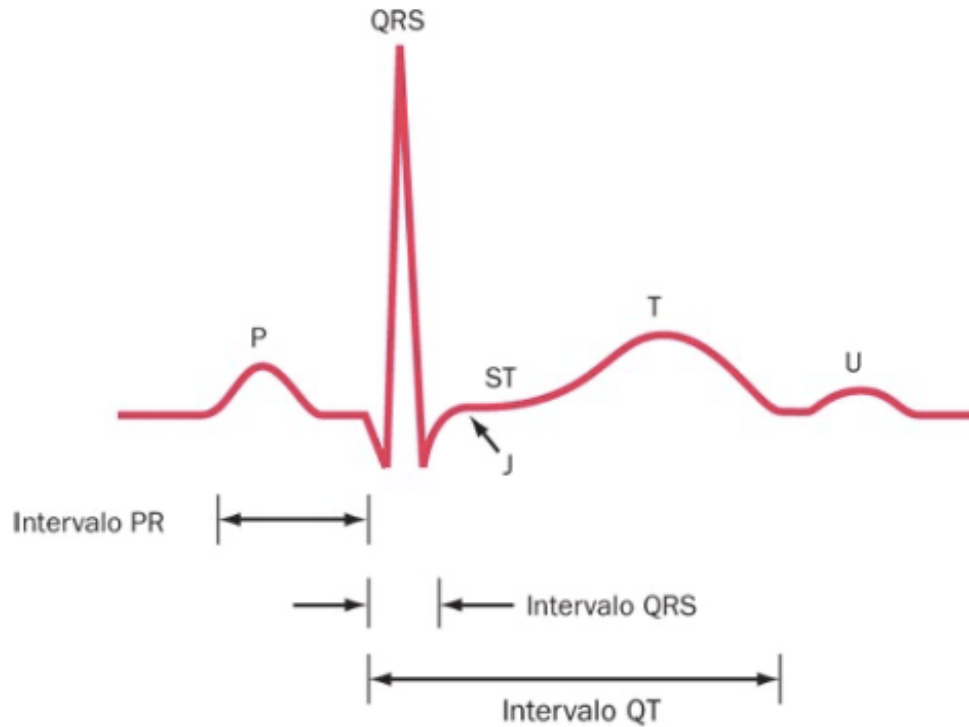
## **Electrocardiograma**

Según Barret, Barman, Boitano y Brooks (2016) explican ampliamente aspectos importantes para el entendimiento:

Como los líquidos corporales son buenos conductores (o sea, el cuerpo es un conductor de volumen), las fluctuaciones en el potencial que representan la suma algebraica de los potenciales de acción de las fibras miocárdicas pueden registrarse fuera de las células. El registro de estas fluctuaciones en el potencial durante el ciclo cardiaco es el electrocardiograma (ECG). Este último puede registrarse mediante un electrodo activo o explorador que se conecta con un electrodo indiferente en potencial cero (registro unipolar), o mediante el uso de dos electrodos activos (registro bipolar). (p.492)

Las ondas del electrocardiograma se representan con letras del abecedario, la letra P representa la despolarización auricular, el complejo QRS la despolarización ventricular y el segmento T, onda T y onda U, la repolarización ventricular, el punto J representa la unión entre el extremo final del complejo QRS y el inicio del segmento ST. El (ECG) se registra en papel milimétrico dividido en cuadros de 1 mm<sup>2</sup>, la velocidad de registro es de 25 mm/s, por lo que la división horizontal más pequeña (1 mm) corresponde a 0.04 (40 ms), que las líneas más gruesas equivalen a 0.20 s (200 ms). (Fauci, Hauser, Jameson, Kasper, Longo y Loscalzo, 2018)

Figura 10. Ondas e intervalos básicos del trazo electrocardiográfico

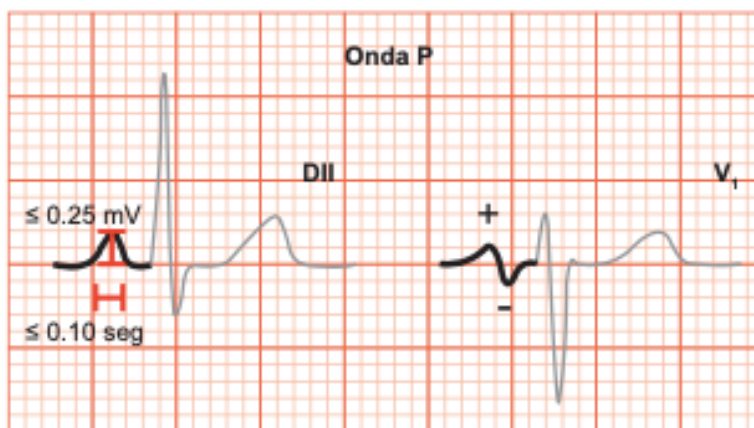


Nota: Tomado de (Fauci, Hauser, Jameson, Kasper, Longo y Loscalzo, 2018)

### Onda P

Representa la despolarización auricular con dos factores la aurícula derecha y seguidamente la aurícula izquierda. El valor de una onda P normal es  $\leq 0,25$  mV con una duración de  $\leq 0,10$  segundos. Por otra parte, la morfología de dicha onda se describe como + -, presenta una deflexión positiva y una negativa. (Rosas y Ayala, 2014).

Figura 11. Representación de la onda P en el electrocardiograma.

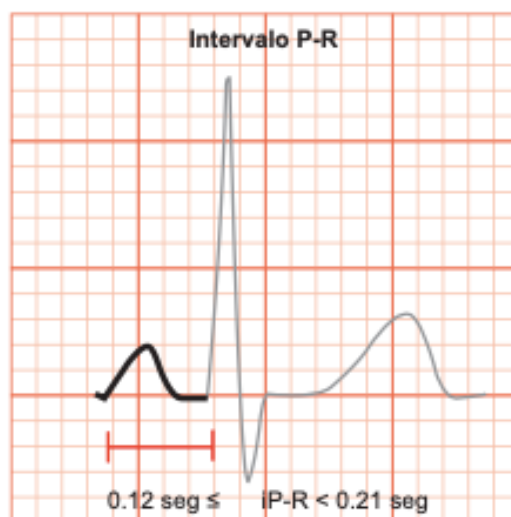


Nota: Tomado de (Rosas y Ayala, 2014).

### Intervalo PR

Se da desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS, representa la despolarización auricular y el tiempo de retraso del impulso cuando pasa a través del nodo auriculoventricular. Su valor normal presenta una duración desde 0,12 segundos hasta menos de 0,21 segundos. (Rosas y Ayala, 2014).

Figura 12. Representación del intervalo PR en el electrocardiograma.



Nota: Tomado de (Rosas y Ayala, 2014).

## Segmento PR

Representa la conducción a través del nodo auriculoventricular, el segmento P-R normal es cuando es isoelectrico. (Rosas y Ayala, 2014).

Figura 13. Segmento PR ilustrado en el electrocardiograma.



Nota: Tomado de (Rosas y Ayala, 2014).

## Complejo QRS

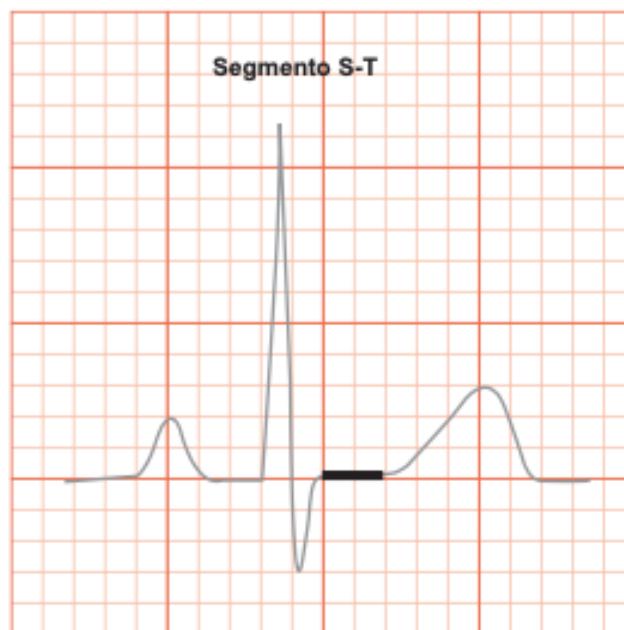
Representa la despolarización ventricular, esta constituido por tres vectores correspondientes a la despolarización septal, de la pared libre ventricular y además la basal. La duración del complejo QRS dura aproximadamente 0,08 segundos y extenderse hasta 0,10 segundos en condiciones normales. (Rosas y Ayala, 2014).

## Punto J y segmento ST

Al final del complejo QRS se ubica el punto J representa el momento en el que el miocardio se encuentra despolarizado, a su vez, es el inicio del segmento ST durante el miocardio se mantiene

despolarizado. El segmento ST termina cuando inicia la onda T y como característica debe de ser isoeléctrico. (Rosas y Ayala, 2014).

Figura 14. Punto J trazado en el electrocardiograma.



Nota: Tomado de (Rosas y Ayala, 2014).

### Onda T

Muestra la repolarización ventricular de epicardio a endocardio, se comprende que la onda T debe corresponder a la polaridad predominante del complejo QRS. Además, ésta no debe medir más de un tercio del voltaje del complejo QRS. En su normalidad la onda T debe ser asimétrica con su rama ascendente menos inclinada que la rama descendente y debe tener su ápice redondeado. (Rosas y Ayala, 2014).

Figura 15. Representación de la onda T en el electrocardiograma.



**Tabla.** Fórmulas para calcular el QTc.

Denominación	Fórmula
Bazett modificada por Taran y Szilagy <sup>5</sup>	$QTc = QT / (RR)^{\%}$
Fridericia	$QTc = QT / (RR)^{(0,33)}$
Framingham	$QTc = QT + 0,154 (1-RR)$
Hodges	$QTc = QT + 1,75 (FC - 60)$
Sarma	$QTc = QT - B1 \text{ Exp } (-k1 \cdot RR)$
	$QTc = QT [1-\text{Exp } (-k2 \cdot RR)]$
	$QTc = QT (RR)^{\%} + B3$ $QTc = QT (RR)^{\%} *$
Ecuación de fuerza	$QTc = 453,65 \times RR^{1/3.02} (R2 = 0,41)$
Van de Water	$QTc = QT - 0,087 (RR - 1000)$
Matsunaga	$QTc = \log (600) QT / (\log RR)$
Kawataki	$QTc = QT/RR^{(0,25)}$
Mayeda	$QTc = QT/RR \times 0,604$
Larsen y Skulason	$QTc = QT + 0,125 (1 - RR)$
Schlamowitz	$QTc = QT + 0,205 (1 - RR)$
Wohlfart	$QTc = QT + 1,23 (FC - 60)$
Boudolas	$QTc = QT + 2,0 (FC - 60)$
Sagie	$QTc = QT + 0.154 (1 - RR)$
Malik	$QTc = QT/RR \times 0,371$
Lecocq	$QTc = QT/RR^{(0,314)}$

Nota: Tomado de (Chávez, 2014)

### Onda U

Se presenta por secuencia inmediatamente después de la onda T, representa la repolarización de los músculos papilares o fibras de Purkinje, su medición normal es de 1mm sin duración específica. (Rosas y Ayala, 2014).

## Electrofisiología cardíaca

La contracción cardíaca es necesaria ya que el corazón genera impulsos que se propagan a todo el miocardio, los encargados de este mecanismo fisiológico son los potenciales de acción, producen una respuesta contráctil originada en el nódulo sinoauricular (SA) actuando como el marcapaso cardíaco. Desde el (SA) los impulsos son dirigidos a las aurículas, atraviesan el nódulo auriculoventricular (AV) y mediante el sistema Haz de his y fibras de purkinje se propagan a los ventrículos generando una contracción de estos de manera sincrónica. (Rosas y Ayala, 2014)

### Potencial de acción cardíaco

Delpon y Tamargo (2016), mencionan que existe membrana lipoproteica que separa los medios intracelular y extracelular existe una diferencia de potencial entre ambos, denominado potencial de membrana ( $E_m$ ). Su funcionamiento es explicado a continuación:

Cuando una célula muscular cardíaca no se estimula el valor del  $E_m$  se mantiene constante y recibe el nombre de potencial de reposo. El potencial de reposo oscila entre  $-80$  y  $-90$  mV en las células musculares auriculares y ventriculares, y en el sistema de His-Purkinje, y entre  $-60$  y  $-50$  en las células de los nódulos SA y AV (cuadro 36-1). Si en estas condiciones se aplica un pulso despolarizante se desplaza el  $E_m$  hacia valores menos negativos, y si se alcanza un determinado nivel, que se denomina potencial umbral, se produce un cambio reversible del potencial de membrana de las células cardíacas al que se conoce como potencial de acción cardíaco. (p.2)

Tabla 1. Fases del potencial de acción cardíaco.

Fases	Mecanismo fisiológico
Fase 0	Se da la activación y apertura de los canales de $\text{Na}^+$ voltaje-dependientes para su entrada a favor de su gradiente de concentración al interior de la célula, causando una corriente rápida de entrada de $\text{Na}^+$ que despolariza el potencial

	de membrana, en las células de los nódulos SA y AV la despolarización se debe a la apertura de los canales del $\text{Ca}^{2+}$ ocasionando la entrada de este.
Fase 1	Es una fase de rápida repolarización consecuencia a la inactivación de de la $I_{\text{Na}}$ y de la rápida activación de dos corrientes de salida de $\text{K}^+$ .
Fase 2	Fase de meseta, se da a la activación de la $I_{\text{Ca}}$ que se produce cuando la membrana se despolariza por encima de $-35 \text{ mV}$ . Es la fase responsable del acoplamiento excitación-contracción cardíaco.
Fase 3	La repolarización incrementa su velocidad por inactivación de $I_{\text{Ca}}$ y la $I_{\text{NaT}}$ y la activación de componentes de la corriente de salida de $\text{K}^+$ que disminuyen las cargas positivas a nivel intracelular.
Fase 4	Es el intervalo comprendido desde el final de un potencial de acción y la fase 0 del siguiente, y se corresponde con la diástole. La fase 4 es isoeléctrica en células no automáticas, allí se activan dos mecanismos para mantener los gradientes de $\text{Na}^+$ y $\text{K}^+$ : la ATPasa $\text{Na}^+/\text{K}^+$ dependiente intercambia la salida de 3 $\text{Na}^+$ por la entrada de 2 $\text{K}^+$ .

Nota: Elaboración propia (2020), tomado de Delpon y Tamargo (2016).

## Presión arterial

Es la fuerza de la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos, dado por la expulsión rítmica de sangre del ventrículo izquierdo a la aorta, se eleva durante la sístole cuando el ventrículo izquierdo se contrae y disminuye cuando se da la relajación durante la diástole. La presión a la altura de la presión del pulso, denominada presión sistólica la cual es menor de 120 mmHg y la presión diastólica es menor de 80 mmHg en condiciones ideales. (Grossman y Porth, 2014)

Existen variables que afectan la presión arterial tales como son: la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y la resistencia periférica. Un aumento significativo de las antes mencionadas originará un aumento de la presión arterial, la (PA) puede ser regulada por los riñones ya que controlan el volumen de sangre y así de esta manera el volumen sistólico por el sistema simpaticoadrenal, un incremento de este sistema aumenta la presión arterial ya que se da la

estimulación de la vasoconstricción de arteriolas lo que conlleva a un aumento de la resistencia periférica total y promueve un gasto cardiaco aumentado. (Fox, 2014)

### **Medición de la presión arterial**

González, (2016) explica dos métodos que pueden ser utilizados para evaluar la presión arterial, los mismos son descritos a continuación:

#### **Método auscultatorio**

Los equipos esfigmomanométricos son utilizados ya que permiten la oclusión de una arteria mediante el uso de un brazalete inflable que es colocado en uno de los miembros superiores ya sea izquierdo o derecho. En el proceso de desinflación, el flujo sanguíneo se restablece en la extremidad utilizada y la turbulencia que fue ocasionada en el flujo sanguíneo origina ruidos que se detectan por el estetoscopio, a los mismos se les conoce como ruidos de Korotkoff y son clasificados en cinco fases, la fase I es donde inician los ruidos, el pulso palpable y representa la presión arterial sistólica, la fase V corresponde a los sonidos que desaparecen por completo indicando la presión arterial diastólica. El equipo utilizado de mercurio debe presentar una escala de calibración que va de un rango de 0 a 300 mmHg.

#### **Método oscilométrico**

Dicho método registra las oscilaciones de la pared arterial originadas del colapso provocado por el brazalete, las primeras oscilaciones comienzan aproximadamente en la presión sistólica y continúan por debajo de la presión diastólica. El punto de mayor oscilación señala la presión arterial media. Durante el desarrollo de esta oscilación y la aplicación de algoritmos matemáticos se puede calcular la PA sistólica y diastólica.

#### **Método ultrasonográfico**

Los equipos que son utilizados en este método utilizan un transmisor de ultrasonido, el mismo es colocado sobre la arteria braquial bajo el brazalete del esfigmomanómetro, en el momento que el brazalete es desinflado el movimiento de la pared arterial a causa de la presión sistólica origina un cambio en la fase doppler en el reflejo de la onda del ultrasonido, por lo tanto, la presión sistólica diastólica es grabada como el punto donde la disminución de la movilización arterial ocurre.

## **Hipertensión arterial**

Es una patología conocida como la tensión arterial elevada, se desarrolla mediante un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta lo que causa un daño de estos. Cuando el corazón late, bombea sangre a los vasos sanguíneos que llevan la sangre a todas las partes del cuerpo. La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias al ser bombeada por el corazón, de esta manera cuanto más alta es la tensión, más esfuerzo tendrá que realizar el corazón para bombear la sangre. (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2015)

Su control se basa en la interacción del flujo sanguíneo, dependiente de los latidos cardiacos o bien gasto cardiaco, el volumen de sangre circulante y la resistencia periférica de los vasos sanguíneos. Esto en condiciones normales es autoregulado con el fin de mantener la presión arterial normal para lograr la perfusión sanguínea de acuerdo con las necesidades del organismo. La hipertensión es la pérdida de esa autoregulación es las interacciones antes mencionadas, llevando a un desequilibrio en la relación entre el flujo sanguíneo y la resistencia periférica. (Gamboa y Rospigliosi, 2010)

Los valores normales de la presión arterial en adultos es de 120 mm Hg cuando el corazón late (tensión sistólica) y de 80 mm Hg cuando el corazón se relaja (tensión diastólica). Si la tensión sistólica es igual o superior a 140 mm Hg y la tensión diastólica es igual o superior a 90 mm Hg se considera que la presión arterial se encuentra elevada. Cuanto más alta es la tensión arterial, mayor es el riesgo de ocasionar daños al corazón y a los vasos sanguíneos de órganos principales como el cerebro y los riñones. (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2015)

## **Fisiopatología de la hipertensión arterial**

### **Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)**

Una de las enzimas peptídicas relacionadas es la renina, perteneciente a la familia de las aspartil-proteasas, presenta un peso molecular de 37 000 a 40 000; la misma se forma a partir de la prorenina. A partir de angiotensinógeno o sustrato de renina, se da la producción de la angiotensina I la cual se convierte en el octapéptido angiotensina II, dicha reacción es catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que se encuentra situada en los capilares pulmonares, la membrana luminal de las células endoteliales, el glomérulo y otros órganos. Sin embargo, el sitio con más importancia de expresión de la renina se encuentra en las células yuxtaglomerulares en el riñón. La secreción de dicha enzima por las células yuxtaglomerulares es controlada por señales como: la presión de perfusión renal y la composición del líquido tubular y extrarrenales, dado por cambios en la ingesta de potasio, sodio y calcio. (Wagner, 2018)

Por otra parte, el vasoconstrictor más potente de la circulación es la angiotensina II induce la contracción del músculo liso vascular, estimula la síntesis y secreción de aldosterona en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, libera noradrenalina en las fibras terminales adrenérgicas y la modulación del transporte de sodio en las células tubulares renales. Se han encontrados dos isoformas del receptor angiotensina II (AII): el receptor 1 (AT1), receptor 2 (AT2), receptor 3 (AT3) y receptor 4 (AT4). Por esta razón AII ocasiona vasoconstricción arteriolar aumentando la presión arterial sistémica por un aumento en la resistencia periférica, presenta acción vasoconstrictora directa sobre el músculo liso, facilita la liberación y aumenta la sensibilidad a la noradrenalina. (Wagner, 2018)

Donato y Gelpi (2010) explican ampliamente que los mecanismos de regulación de la presión arterial existentes son el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina angiotensina (SRA), la consecuencia de la activación simpática es la liberación de renina del riñón originando angiotensina II en la circulación sanguínea y esto conlleva a mecanismos por los cuales aumenta el efecto simpático:

- Actúa a través del AP que carece de barrera hematoencefálica causando un aumento en el tono simpático.
- Estimula los receptores presinápticos y a su vez aumenta la noradrenalina liberada por cada impulso nervioso.
- Facilita la liberación de adrenalina por la médula adrenal y de esta manera potencia el efecto de la noradrenalina.
- Facilita el efecto de la noradrenalina ya que presenta acción sobre la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  dentro de la célula.

### **Sistema nervioso autónomo**

El sistema nervioso autónomo está en su capacidad de regular la presión arterial a través del sistema nervioso simpático (SNS). El control de la presión arterial se encuentra conformado por estructuras nerviosas denominada centro de control vasomotor, ubicado en el núcleo rostroventrolateral (RVL) del bulbo raquídeo. Los cuerpos celulares de las neuronas cardiovasculares estimuladoras eferentes del sistema nervioso simpático están ubicados en la subregión C1, ahí mismo recibe y envía proyecciones neuronales hacia otras áreas del sistema nervioso central. El estímulo más significativo lo recibe el núcleo del tracto solitario (NTS), las señales del NTS inhiben la estimulación simpática del RVL y modulan los cambios agudos de la presión arterial. (Donato y Gelpi, 2010)

### **Tipos de hipertensión arterial**

#### **Hipertensión primaria (esencial)**

Gamboa, García, Lugo, Pérez y Triana (2020) explican que la hipertensión arterial primaria, se caracteriza porque no se conoce su causa, sin embargo, se relaciona con factores hereditarios o genéticos. Se ha encontrado que hijos de padre y madre hipertensos tienen una probabilidad de 50 % de desarrollar hipertensión primaria. Algunos defectos genéticos que conllevan a desarrollar la enfermedad son los siguientes:

- Sistema renina angiotensina

- Hiperactividad adrenérgica
- Manejo renal de sal
- Transporte electrolítico a través de la membrana celular
- Factores de crecimiento de la pared arterial.

### Factores de riesgo no modificables

Tabla 2. Factores de riesgo no modificables que contribuyen al desarrollo de la hipertensión primaria.

Factor de riesgo	
Antecedentes familiares	La hipertensión es más frecuente entre personas con antecedentes familiares de este trastorno. Se cree que la contribución genética a la hipertensión es de hasta el 50%.
Cambios en la presión arterial relacionados con el envejecimiento	La maduración y el crecimiento ocasiona un aumento significativo de la presión arterial.
Etnia	Es prevalente entre personas de etnia negra en edades tempranas y a su vez tienden a presentar mayor daño cardiovascular y renal. Estudios muestran que muchos pacientes hipertensos de etnia negra tienen concentraciones de renina más bajas que los hipertensos caucásicos.
Resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas	Son posibles vínculos etiológicos con el desarrollo de hipertensión y los trastornos metabólicos relacionados, como la tolerancia anómala a la glucosa, diabetes tipo 2, hiperlipidemia y obesidad. Este conjunto de factores de riesgo cardiovascular se denomina síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico.

Nota: Elaboración propia (2020) tomado de (Grossman y Porth, 2014)

### Factores de riesgo modificables

Tabla 3. Factores de riesgo modificables que contribuyen al desarrollo de la hipertensión primaria.

<b>Factor de riesgo</b>	
Consumo elevado de sal	No se conoce con certeza el mecanismo por el cual influye en la PA, sin embargo, es posible que la sal aumente el volumen sanguíneo, lo que eleva la sensibilidad de los mecanismos cardiovasculares y renales a las influencias del SNS o que ejerza efecto sobre el sistema renina angiotensina aldosterona.
Obesidad	La leptina, hormona proveniente de los adipocitos, quizá sea un vínculo entre la adiposidad y el aumento en la actividad simpática cardiovascular. Aparte de su efecto en el apetito y el metabolismo, la leptina ejerce efecto sobre el hipotálamo donde aumenta la presión arterial a través de la activación del SNS.
Consumo excesivo de alcohol	Cantidades excesivas de alcohol por períodos prolongados induce al desarrollo de HTA.
Ingestión de potasio, calcio y magnesio	
Apnea obstructiva durante el sueño	Estudios evidenciaron que concentraciones altas de noradrenalina, endotelina y aldosterona; aumento de la rigidez vascular; activación del sistema renina-angiotensina;

	disfunción endotelial; estrés oxidativo; e hiperactividad del SNS.
--	--

Nota: Elaboración propia (2020) tomado de (Grossman y Porth, 2014)

### **Manifestaciones clínicas**

Grossman y Porth (2014) explican que la hipertensión primaria es una patología en la que la mayoría de las pacientes no presenta sintomatología, sin embargo, cuando se dan se relacionan con los efectos de la hipertensión crónica en órganos.

Tabla 4. Daños orgánicos ocasionados por la hipertensión primaria.

<b>Órgano</b>	<b>Daño</b>
Corazón	Hipertrofia ventricular izquierda Angina o infarto de miocardio previo Revascularización coronaria previa Insuficiencia cardíaca
Cerebro	Accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio
Renal	Nefropatía crónica
Ocular	Retinopatía

Nota: Elaboración propia (2020) tomado de (Grossman y Porth, 2014)

### **Hipertensión sistólica**

El mecanismo por el cual la presión se incrementa es explicado por Salazar, Rotta y Otiniano (2016):

Está determinado por la rigidez de las arterias de conducción, principalmente la aorta. En cada latido el volumen eyectado por el ventrículo izquierdo genera una onda de pulso que

viaja del corazón hacia la periferia la cual es a su vez reflejada hacia el corazón una vez que alcanza la periferia, cuando las arterias son distensibles la velocidad es más lenta y retorna al corazón durante la diástole, lo que produce incremento de la presión diastólica. Las alteraciones estructurales de las paredes vasculares por la pérdida de la elastina y aumento de fibras de colágeno rígidas, la calcificación y el desarreglo de las fibras produce rigidez de las paredes, produciendo un incremento de la velocidad de la onda de pulso, determinado que el retorno de la onda alcance el corazón durante la sístole incrementado la presión sistólica y reduciendo la presión diastólica. (p.60)

La hipertensión sistólica aislada (HSA) representa un riesgo importante en la salud ya que se asocia una alta mortalidad-morbilidad asociada a la enfermedad. Por otra parte, se define como la presión sistólica (PAS) en valores mayores o igual a 140 mmHg y la presión diastólica (PAD) menor a 90 mmHg. La patología se representa entre el 45% y el 76% de los hipertensos no controlados y además en adultos mayores a 50 años. (Alfonzo, Alban, Castillo, y Guerra, 2017)

### **Hipertensión secundaria**

Es un tipo de hipertensión que se desarrolla por una causa subyacente, es decir se da el aumento de la presión arterial a causa de otra enfermedad. Representa un pequeño porcentaje que oscila entre el 5% al 10% de los casos hipertensión. La prevalencia de hipertensión secundaria varía según la edad y es más común en personas más jóvenes, con una prevalencia cercana al 30% en aquellos de 18 a 40 años con hipertensión. (Dobbs, Charles y Triscott, 2017)

### **Causas comunes de hipertensión secundaria**

Tabla 5. Causas de hipertensión secundaria según grupos de edad.

Grupos de edad	Porcentaje de pacientes que tienen hipertensión con una causa subyacente	Etiologías más frecuentes
----------------	--	---------------------------

Niños (desde el nacimiento hasta los 11 años)	70-85%	Enfermedad del parénquima renal Coartación de la aorta
Adolescentes (12 a 18 años)	10-15%	Enfermedad del parénquima renal Coartación de la aorta
Adultos jóvenes (19 a 39 años)	5%	Disfunción tiroidea Displasia fibromuscular Enfermedad del parénquima renal
Adultos de mediana edad (40 a 64 años)	8-12%	Hiperaldosteronismo Disfunción tiroidea Apnea obstructiva del sueño síndrome de Cushing Feocromocitoma
Adultos mayores (65 años en adelante)	17%	Estenosis aterosclerótica de la arteria renal Insuficiencia renal Hipotiroidismo

Nota: Tomado de (Dobbs, Charles y Triscott, 2017).

### **Hipertensión maligna**

La hipertensión maligna (MHT) es la más grave de los tipos de hipertensión que existen, ya que desencadena daños isquémicos agudos en los órganos diana tales como: ojos, cerebro, riñones y corazón. Generalmente es una enfermedad que se desarrolla en personas jóvenes, sobre todo varones de etnia negra, mujeres con toxemia del embarazo y pacientes con trastornos renales enfermedades del colágeno. (Boulestreau, Cremer, Kuntz, Gosse, Rubin y Rigotherier, 2019)

(Grossman y Porth, 2014) menciona que (MHT) es una patología que se caracteriza por el aumento súbito y marcado de la presión arterial, con valores diastólicos mayores de 120 mmHg complicados por la evidencia de disfunción orgánica aguda. Pueden existir espasmos arteriales intensos de las arterias cerebrales, esto se podría traducir en una respuesta homeostática exagerada cuya finalidad es proteger al cerebro de la presión arterial y flujo excesivos. Los mecanismos reguladores son insuficientes para proteger los capilares y es frecuente el edema cerebral. Conforme avanza, se desarrolla edema del nervio óptico en su punto de entrada al ojo, lo que evidencia los efectos de la presión en el nervio óptico y los vasos retinianos; el paciente puede presentar síntomas, ejemplos de ellos:

- Cefalea
- Inquietud
- Confusión
- Estupor
- Deficiencias motoras y sensoriales
- Trastornos visuales
- Convulsiones y coma (casos graves).

Cabe considerar, que la exposición prolongada de niveles tan altos de presión arterial en la hipertensión maligna ocasiona daños en las paredes de las arteriolas, se puede presentar coagulación intravascular y fragmentación de los eritrocitos; los vasos sanguíneos renales son delicados por lo tanto son vulnerables al daño hipertensivo y es probable que el principal factor determinante del pronóstico de hipertensión maligna sea el daño renal secundario por los cambios que se presenten a nivel vascular. Las complicaciones relacionadas con la crisis hipertensiva demandan tratamiento médico inmediato y potente en la unidad de cuidados intensivos, con vigilancia constante de la presión arterial. (Grossman y Porth, 2014)

### **Diagnóstico de la hipertensión arterial**

La medición de la presión arterial para su correcto diagnóstico se realiza en el consultorio médico o la clínica, su medición se basa en una serie de pautas por seguir explicadas a continuación por (Sociedad Internacional de Hipertensión [ISH], 2020):

- Evaluación inicial: Medir la PA en ambos brazos, preferiblemente simultáneamente. Si hay una diferencia constante entre los brazos  $>10$  mm Hg en mediciones repetidas, use el brazo con la PA más alta. Si la diferencia es  $>20$  mm Hg, considerar realizar más investigaciones.
- Presión arterial de pie: medir en hipertensos tratados después de 1 min y nuevamente después de 3 min cuando hay síntomas que sugieran hipotensión postural y en la primera visita en ancianos y personas con diabetes.
- Presión arterial desatendida en el consultorio: varias mediciones automáticas de la PA tomadas mientras el paciente permanece solo en el consultorio proporcionan una evaluación más estandarizada pero también niveles más bajos de PA que las mediciones habituales en el consultorio con un umbral incierto para el diagnóstico de hipertensión.
- La confirmación con PA fuera de la oficina es necesaria para la mayoría de las decisiones de tratamiento.

Figura 17. Clasificación de hipertensión basada en la medición de la presión arterial.

Category	Systolic (mm Hg)		Diastolic (mm Hg)
Normal BP	$<130$	and	$<85$
High-normal BP	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	$\geq 160$	and/or	$\geq 100$

Nota: Tomado de Pautas Prácticas Globales de Hipertensión (Sociedad Internacional de Hipertensión [ISH], 2020)

Tabla 6. Recomendaciones para la medición de la presión arterial.

Condiciones	<p>Habitación tranquila con temperatura agradable.</p> <p>Antes de las mediciones: Evite fumar, la cafeína y el ejercicio durante 30 minutos; vejiga vacía; permanezca sentado y relajado durante 3-5 min.</p> <p>Ni el paciente ni el personal deben hablar antes, durante y entre las mediciones.</p>
Posiciones	<p>Sentado: el brazo descansa sobre la mesa con la mitad del brazo al nivel del corazón; respaldo apoyado en silla; piernas sin cruzar y pies apoyados en el suelo.</p>
Dispositivo	<p>Dispositivo de brazalete electrónico (oscilométrico) validado para la parte superior del brazo.</p> <p>Alternativamente, utilizar un dispositivo auscultatorio calibrado (aneroide o híbrido) con el primer sonido de Korotkoff para la presión arterial sistólica y el quinto para la diastólica con una baja tasa de deflación.</p>
Brazalete	<p>Tamaño de acuerdo con la circunferencia del brazo del individuo (el manguito más pequeño sobreestima y el manguito más grande subestima la presión arterial).</p> <p>Para los dispositivos de auscultación manuales, la vejiga inflable del brazalete debe cubrir entre el 75% y el 100% de la circunferencia del brazo del individuo. Para dispositivos electrónicos, use brazaletes de acuerdo con las instrucciones del dispositivo.</p>
Protocolo	<p>En cada visita, se debe de tomar 3 medidas con 1 minuto entre ellas. Calcular el promedio de las 2 últimas mediciones. Si la PA de la primera lectura es &lt;130/85 mm Hg, no se requieren más mediciones.</p>
Interpretación	<p>La presión arterial de 2 a 3 visitas al consultorio <math>\geq 140 / 90</math> mm Hg indica hipertensión.</p>

Nota: Tomado de (Sociedad Internacional de Hipertensión [ISH], 2020)

## **Antimicrobianos**

Los microorganismos que son de mayor importancia clínica son pertenecientes a cuatro categorías: bacterias, virus, hongos y parásitos. De acuerdo con lo anterior, los anticuerpos para tratar cada una de esas categorías se clasifican en: antibacterianos, antivirales, antimicóticos, y antiparasitarios. Las moléculas de antibióticos como ligandos cuyos receptores son las proteínas microbianas son el sitio donde actúan los antibióticos, son componentes esenciales de reacciones bioquímicas que ocurren en los microorganismos, y la interferencia que se da en las rutas fisiológicas ayudan a su destrucción. Los procesos bioquímicos inhibidos para la destrucción de los microorganismos incluyen: la síntesis de la pared celular de las bacterias y los hongos, la síntesis de la membrana celular, la síntesis de subunidades ribosómicas 30 y 50, el metabolismo de ácidos nucleicos, la función de las topoisomerasas, proteasas e integrasas de virus, así como proteínas de fusión de la cubierta viral, síntesis de ácido fólico y procesos de desintoxicación química en parásitos. (Hilal-Dandan y Brunton, 2015)

Por consiguiente, la clasificación de los antibióticos se basa en tres aspectos importantes mencionados a continuación por Hilal-Dandan y Brunton (2015):

- La clase y el espectro de microorganismos que destruye.
- La vía bioquímica que interfiere.
- La estructura química de su farmacóforo.

En relación con lo anterior los antibióticos son fundamentales en la práctica clínica ya que son la primera clase exitosa de medicamentos que pueden curar enfermedades y han evidenciado efectividad en el tratamiento de infecciones que pueden ser mortales; su función principal es combatir las enfermedades infecciosas causadas por patógenos bacterianos; actuando de dos maneras, matando la bacteria, llamado bactericida y bacteriostático el cual dificulta su crecimiento

y multiplicación en el organismo humanos. En 1928 se dio el descubrimiento de la penicilina desde entonces se han introducido en la terapéutica nuevas familias de moléculas, todas con diferencias en sus características haciendo que se subdividan en familias y generaciones. (Vásquez, y Mankin, 2019)

### Principales grupos bacterianos

Tabla 7. Clasificación de los grupos antimicrobianos.

Mecanismo de acción	Grupos
Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana	<ul style="list-style-type: none"> <li>β-lactámicos</li> <li>Glucopéptidos</li> <li>Bacitracina</li> <li>Isoxazolidinonas</li> <li>Fosfonopéptidos</li> </ul>
Alteración de la membrana citoplásmica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polimixinas</li> <li>Lipopéptidos</li> <li>Ionóforos</li> <li>Formadores de poros</li> </ul>
Inhibición de la síntesis proteica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ácido fusídico</li> <li>Aminoglucósidos</li> <li>Anfenicoles</li> <li>Estreptograminas</li> <li>Lincosamidas</li> <li>Macrólidos</li> <li>Mupirocina</li> <li>Oxazolidinonas</li> <li>Tetraciclinas</li> <li>Glicilciclinas</li> </ul>
Alteración del metabolismo de los ácidos nucleicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quinolonas</li> <li>Rifamicinas</li> <li>Nitroimidazoles</li> </ul>

	Nitrofuranos
Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos	Sulfonamidas Diaminopirimidinas
Inhibidores de $\beta$ -lactamasas	Ácido clavulánico

Nota: Elaboración propia (2020) tomado de (Calvo y Martínez, 2009)

### **Macrólidos**

Esta familia de antimicrobianos se encuentra conformado por un anillo lactona de múltiples elementos con el cual funciona para unirse a uno o más desoxi azúcares. Claritromicina y azitromicina, pertenecientes a esta familia presentan ligeras modificaciones estructurales que ayudan a mejorar la estabilidad ácida y la penetración tisular, lo que amplía el espectro de su actividad. (Goodman y Gillman, 2014)

Los macrólidos pertenecen a una de las familias de antibióticos de mayor importancia clínica, ya que se utiliza para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por patógenos como el *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. Se caracteriza por estar formado por un anillo de lactona de 14, 15 o 16 miembros que lleva más de un resto de azúcar. Algunos pertenecientes de esta familia están la eritromicina, claritromicina y azitromicina. (Hilal-Dandan y Brunton (2015)

### **Mecanismo de acción**

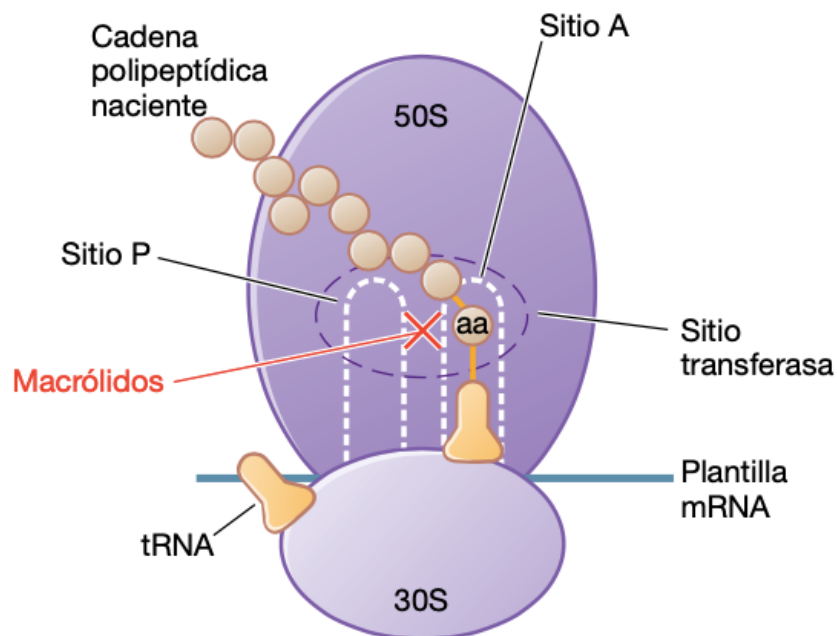
El proceso con mayor afectación a causa de los antibióticos corresponde a la síntesis proteica, su inhibición selectiva es posible por las diferencias estructurales que se presentan entre los ribosomas bacterianos y eucariotas. Los ribosomas bacterianos se encuentran conformados por dos subunidades (30S y 50S), que contienen ARN ribosómico (ARNr 16S en la subunidad 30S, y ARNr 5S y ARNr 23S en la subunidad 50S) y diversas proteínas llamadas S (small en la subunidad 30S) o L (large, en la subunidad 50S). Considerando que esta estructura posee diferentes componentes, tiene como beneficio ser el lugar de unión para los antimicrobianos, sin embargo, la

acción bactericida o bacteriostática que presente un antimicrobiano depende de las concentraciones de este y del microorganismo afectado. (Calvo y Martínez, 2009)

Hilal-Dandan y Brunton (2015), explican ampliamente el mecanismo de acción por el cual los macrólidos combaten los microorganismos:

Los antibióticos macrólidos son bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteína mediante la unión reversible con las subunidades ribosómicas 50S de los microorganismos sensibles, en o muy cerca del sitio para unión del cloranfenicol. La eritromicina no inhibe por sí misma la formación del enlace peptídico, sino que inhibe el paso de translocación en el que una molécula de peptidil-tRNA recién formada se mueve del sitio aceptor en el ribosoma al sitio donador de peptidilo. Las bacterias grampositivas acumulan ~ 100 veces más eritromicina que las gramnegativas. (p. 986)

Figura 18. Inhibición de la síntesis bacteriana de proteínas por macrólidos.



Nota: Tomado de Hilal-Dandan y Brunton (2015).

## **Clasificación**

### **Eritromicina**

Conformada por el anillo macrólido, los azúcares desosamina y cladinosa; presenta poca solubilidad en agua, pero en solvente orgánicos se logra disolver con facilidad. Su actividad antibacteriana puede ser inhibidora o bactericida. Se utiliza como elección en el tratamiento por corinobacterias, infecciones respiratorias, oculares, genitales y neumonía adquirida en la comunidad. Su actividad bacteriana es susceptible a patógenos grampositivos tales como: neumococos, estreptococos, estafilococos y corinebacterias además a patógenos gramnegativos: *Neisseria sp*, *Bordetella pertussis*, *Bartonella henselae* y *Bartonella quintana*, especies de rickettsias y *Campylobacter* y *Treponema pallidum*. (Katzung, Masters y Trevor, 2013)

### **Azitromicina**

Compuesto en su estructura por un anillo de lactona de 15 átomos, penetra muy bien en casi todos los tejidos excepto el líquido cefalorraquídeo y células fagocíticas, con concentraciones hícticas que rebasan a las séricas por 10 a 100 veces; su liberación es lenta desde los tejidos para dar lugar a una semivida de eliminación de casi tres días lo que permite un régimen de dosificación una vez al día. (Katzung, Masters y Trevor, 2013)

### **Claritromicina**

Derivada de la eritromicina por adición de un grupo metilo en su estructura por lo tanto presenta similitud con la eritromicina en cuanto a su actividad bacteriana, ejerce mayor actividad contra *Mycobacterium leprae*, *Toxoplasma gondii* y *H. influenzae*. Se degrada principalmente en el hígado por el metabolito 14-hidroxiclaritromicina; presenta menor incidencia de intolerancia gastrointestinal. (Katzung, Masters y Trevor, 2013)

## Usos terapéuticos

Hilal-Dandan y Brunton (2015), mencionan que los macrólidos son utilizados frecuentemente en la práctica clínica para infecciones como:

- Infecciones de piel y partes blandas
- Infecciones de vías respiratorias
- Infección por *Helicobacter pylori*
- Infecciones por micobacterias
- Clamidiosis
- Difteria
- Tos ferina
- Uso profiláctico de la fiebre reumática

## Reacciones adversas

Tabla 8. Reacciones adversas ocasionadas por macrólidos.

<b>Toxicidad</b>	<b>Reacción adversa</b>
Hepatotoxicidad	Hepatitis colestásica
Efectos tóxicos en el tubo digestivo	Molestias epigástricas Cólicos abdominales Náusea Vómito Diarrea
Efectos tóxicos en el corazón	Arritmias cardíacas que incluyen prolongación del segmento QT con taquicardia ventricular.
Efectos tóxicos e irritantes	Fiebre Eosinofilia

	Erupciones en la piel Deficiencia auditiva Perturbaciones visuales
--	--

Nota: Elaboración propia (2020) Tomado de (Hilal-Dandan y Brunton, 2015)

## Quinolonas

Son una familia de antibióticos conformados por una estructura central bicíclica que se encuentra relacionada con el compuesto 4-quinolona. Fue descubierto en 1960 y desde entonces ha generado una gran importancia por su eficacia en el tratamiento de infecciones adquiridas tanto en la comunidad como infecciones intrahospitalarias. (Pham, Ziora y Blaskovich, 2019). Dicha familia está dividida en generaciones, como se muestra a continuación.

Tabla 9. Clasificación de las quinolonas según su generación.

<b>Generación</b>	<b>Nombre de las quinolonas</b>
Primera generación	Ácido nalidixico
Segunda generación	Enoxacino Norfloxacin Ciprofloxacina Ofloxacina Lomefloxacina
Tercera generación	Esperfaloxocino Grepafloxacina Clinafloxacina
Cuarta generación	Gatifloxacina Moxifloxacino Gemifloxacina Trovafloxacina

Nota: (Elaboración propia, 2020)

### **Mecanismo de acción**

Las quinolonas inhibien la actividad de dos topoisomerasas bacterianas de tipo II esenciales, la ADN girasa y la topoisomerasa IV, estas enzimas modulan la topología del ADN atravesando una doble hélice en un segmento separado. La ADN girasa y la topoisomerasa IV forman enlaces covalentes entre los residuos de tirosina del sitio activo, forman complejos de ADN escindidos por enzimas conocidos como complejos de escisión. Esta familia de antibióticos interfiere este proceso al unirse reversiblemente a estos complejos de escisión en la interfaz enzima-ADN en el sitio activo de escisión-ligadura, de esta manera aumentando así la concentración en estado estable de complejos de escisión al bloquear físicamente la ligadura de la hebra de ADN. (Correia, Capelo, Hébraud, Igrejas y Poeta, 2017)

### **Espectro bacteriano**

Las fluoroquinolonas son bactericidas muy potentes contra, *Escherichia coli*, y diversas especies de *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter* y *Neisseria*; a su vez inhiben bacterias intracelulares a concentraciones que pueden ser alcanzadas en plasma, éstas comprenden especies de: *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Brucella* y *Mycobacterium* (incluida *Mycobacterium tuberculosis*). (Hilal-Dandan y Brunton, 2015)

### **Usos terapéuticos**

Tabla 10. Usos terapéuticos de las quinolonas.

<b>Usos</b>	<b>Quinolonas</b>
Infecciones urinarias	Norfloxacin Ciprofloxacina
Prostatitis	Norfloxacin Ciprofloxacina

	Ofloxacina
Enfermedades de transmisión sexual ( <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>H. ducrey</i> y <i>C. Trachomatis</i> )	Ofloxacina Ciprofloxacina
Infecciones digestivas y abominales	Norfloxacina Ciprofloxacina Ofloxacina
Infecciones respiratorias (neumonía extrahospitalaria y la bronquitis, patógenos como <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> y <i>Legionella pneumophila</i> .	Ciprofloxacina Levofloxacina

Nota: Elaboración propia (2020) tomado de (Hilal-Dandan y Brunton, 2015)

### Efectos adversos

Tabla 11. Algunos efectos adversos ocasionados por las quinolonas.

Sistema	Efecto adverso
Sistema nervioso central	Ansiedad Mareos Cefalea Nerviosismo Somnolencia Insomnio, convulsiones Aumento de presión intracraneal Psicosis tóxica
Sistema cardiovascular	Palpitaciones Dolor de pecho Edema periférico Anormalidades de EEG

	Vasodilatación Hipertensión Bradicardia Angina de pecho, infarto del miocardio, embolia pulmonar Alteraciones cerebrovasculares, Prolongación de intervalo QT
Sistema gastrointestinal	Anorexia Náuseas Vómito Diarrea Dolor abdominal Dispepsia Flatulencia Candidiasis oral Estreñimiento

Nota: Elaboración propia tomado de (Rodriguez y Obrador, 2013)

## Trastornos de la conducción

### Prolongación del intervalo QT

El segmento ST y la onda T representa la repolarización ventricular normal, pero se usa para medir su valor el intervalo QT el cual comprende la repolarización y la despolarización ya que incluye el complejo QRS. Este factor es necesario conocerlo ya que puede presentar variaciones, es decir, alargaciones por trastornos de la conducción y no solo por alteraciones de la repolarización. (Márquez, 2012)

La prolongación del intervalo QT, conocida como síndrome de QT largo (SQTL), puede tener una origen congénito o adquirido. Se han descubierto varias mutaciones que provocan

alteraciones en las corrientes iónicas de sodio y potasio, lo que lleva a un potencial de acción prolongado y al desarrollo de LQTS. Las causas adquiridas que favorecen a la probabilidad del desarrollo de la enfermedad incluyen anomalías electrolíticas, disfunción del nódulo sinusal, bloqueo auriculoventricular de alto grado, isquemia y lesión del miocardio y el uso de medicación. El SQTL inducido por fármacos ha sido, durante mucho tiempo uno de los motivos más frecuentes de retirada de fármacos del mercado. (Gouveia, Medeiros, Martins y Pereira, 2018)

Por otra parte, el riesgo incrementa en pacientes que se encuentran hospitalizados especialmente en unidad de cuidados intensivos (UCI), la administración intravenosa de medicamentos, las dosis altas de medicamentos y administración de fármacos que interfieren con el citocromo P450. (Rodríguez, Ribes y Quiles, 2018)

### **Síndrome QT largo congénito**

Es una enfermedad genética que es poco frecuente en los pacientes, se manifiesta mediante alteraciones en la repolarización cardíaca por dos factores: la prolongación o el acortamiento del intervalo QTc en el electrocardiograma con alto riesgo de síncope y muerte súbita secundaria a arritmias ventriculares malignas principalmente taquicardia ventricular polimórfica de tipo torsades de pointes y fibrilación ventricular. El desarrollo de la arritmia se da mediante alteraciones repolarización originadas en los canales iónicos que controlan el flujo del potasio ( $K^+$ ) y de sodio ( $Na^+$ ) a través de la pared celular. (Betancourt, 2011)

El mecanismo por el cual se da la alteración cardíaca es explicado ampliamente por Carreras, Castellanos, Ramírez y Perozo (2015) a continuación:

Está causado por una disfunción de la actividad de los ionóforos de potasio (K), durante esta fase. La despolarización normal se produce por una entrada rápida de cargas positivas, en concreto iones sodio (Na) y Calcio (Ca), al interior de la célula miocárdica. La reducción de cargas positivas que inicia la repolarización se produce cuando la salida de iones K la entrada de Na y Ca mencionada. Cuando esta salida de K se produce de forma deficiente o lenta, se alarga la repolarización lo cual se constata en el ECG con el alargamiento del QT.

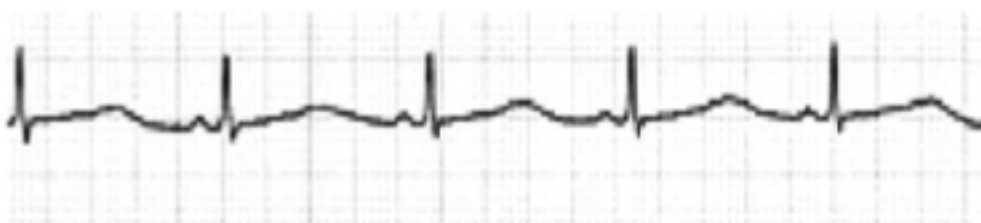
(p.281)

Figura 19. Ritmo de un paciente con electrocardiograma normal.



Nota: Tomado de (Celaya y Martínez, 2013).

Figura 20. Ritmo de un paciente con síndrome QT largo.



Nota: Tomado de (Celaya y Martínez, 2013).

Al mismo tiempo la prolongación del intervalo QT puede ser el principio de una taquicardia ventricular polimórfica llamada “torsión de puntas (Tdp o Torsades de Pointes); se presentan mediante de síncope, mareos e incluso palpitaciones. Habitualmente se puede solucionar de manera sencilla, sin embargo, existen casos que pueden ser más complejos y ocasionan una fibrilación auricular que puede llegar a asociarse a muerte súbita cardíaca. (Celaya y Martínez, 2013)

### **Etiología**

Monteforte, Napolitano y Priori (2012), explica que el desarrollo se da en presencia de enfermedad cardíaca, trastornos electrolíticos. Además, la cardiopatía isquémica es la comorbilidad

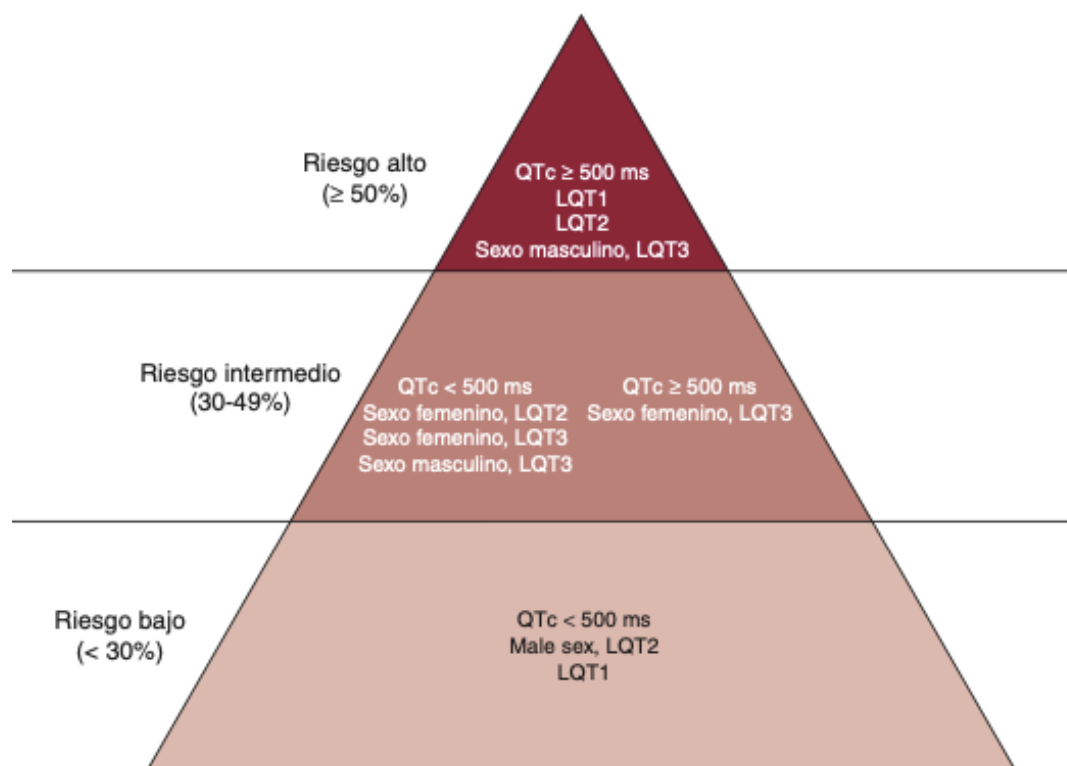
que es catalogada como la causa principal de fibrilación ventricular. Sin embargo, hay con desórdenes genéticos que afectan los canales iónicos cardiacos, algunos de los genes implicados en la manifestación fenotípica de estos defectos es la prolongación del intervalo QT y se mencionan a continuación.

Figura 21. Genes que presentan mutaciones y causan prolongación del intervalo QT.

Fenotipo	Variante	Gen	Proteína	Defecto funcional
Síndrome de QT largo	LQT1	<i>KCNQ1</i>	KvLQT1 (subunidad alfa del canal de potasio)	Pérdida de función
	LQT2	<i>KCNH2</i>	HERG (subunidad alfa del canal de potasio)	Pérdida de función
	LQT3	<i>SCN5A</i>	Nav1.5 (subunidad alfa del canal de sodio)	Ganancia de función
	LQT4	<i>ANK2</i>	Ankirina B, proteína de anclaje	Pérdida de función
	LQT5	<i>KCNE1</i>	MinK (subunidad beta del canal de potasio)	Pérdida de función
	LQT6	<i>KCNE2</i>	MiRP (subunidad beta del canal de potasio)	Pérdida de función
	LQT7, síndrome de Andersen	<i>KCNJ2</i>	Kir2.1 (subunidad alfa del canal de potasio)	Pérdida de función
	LQT8, síndrome de Timothy	<i>CACNA1c</i>	Cav1.2 (subunidad alfa del canal de calcio tipo L)	Ganancia de función
	LQT9	<i>CAV3</i>	Gen de caveolina cardiaca	Ganancia de función
	LQT10	<i>SCN4B</i>	Subunidad $\beta_4$ del canal de sodio	Ganancia de función
	LQT11	<i>AKAP9</i>	Proteína de anclaje de cinasa A	Reducción de la corriente $I_{Ks}$
	LQT12	<i>SNTA1</i>	Sintrofina	Aumento de corriente de sodio
	LQT13	<i>KCNJ5</i>	Subunidad Kir 3.4 de canal $I_{KACh}$	Pérdida de función

Nota: Tomado de (Monteforte, Napolitano y Priori, 2012)

Figura 22. Estratificación del riesgo en síndrome de QT largo, según la duración del intervalo QTc, genotipo y sexo.



Nota: Tomado de (Monteforte, Napolitano y Priori, 2012)

Tabla 12. Trastornos arritmógenos hereditarios.

Síndrome QT corto	Se caracteriza por un intervalo QT menor a 320 ms, los pacientes que padecen de este síndrome suelen ser asintomáticos.
Síndrome de Brugada	Se caracteriza por ser un trastorno autosómico dominante, se da mediante la elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V <sub>1</sub> a V <sub>3</sub> , bloqueo de rama derecha y susceptibilidad a la taquicardia ventricular. Los eventos cardíacos que ocurren se dan por la noche, principalmente mientras el paciente duerme o se encuentra en reposo.

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	Es un trastorno en el que se presenta taquicardia ventricular, síncope y muerte súbita. No se presenta enfermedad cardíaca o alteraciones en el electrocardiograma.
---	---

Nota: Tomado de (Grossman y Porth, 2014).

### **Síndrome QT adquirido**

El QT largo de origen adquirido se asocia con la administración de medicamentos. Esta alteración es secundaria al bloqueo de los canales rápidos de potasio, que son necesarios en el flujo de repolarización cardíaca. El canal IKr, transportador de potasio, que es codificado por el gen KCNH2 que es capaz de interactuar con fármacos. Los demás transportadores de potasio a diferencia del transportador de IKr, poseen residuos de prolina en sus hélices que se inclinan hacia el poro del canal y esto, ayuda a disminuir su lumen, por lo tanto, la entrada de grandes moléculas se dificulta. El transportador IKr presenta dos residuos aromáticos tales son: tirosina y fenilalanina; los mismos proporcionan enlaces con moléculas aromáticas que se encuentran presentes en muchos fármacos, de esta forma, presentan la capacidad de bloquear el canal. (Campos, Ignorosa, Mier y Vázquez, 2014)

Se puede señalar que la administración de dosis altas de medicamentos tiene relación con la comorbilidad desarrollada ya que incrementa la posibilidad de prolongación del intervalo QT; infusiones rápidas, el empleo de dos o más medicamentos capaces de alterar el QT, el uso de fármacos capaces de disminuir o inhibir su eliminación sistémica y aquellos que disminuyan los niveles séricos de potasio. Así mismo los fármacos se clasifican en las siguientes categorías, mencionado por Campos, Ignorosa, Mier y Vázquez (2014):

- Medicamentos con riesgo de TdP
- Medicamentos con posible riesgo de TdP
- Medicamentos con riesgo condicional de TdP

Assar, Nachimuthu y Schussler (2012), mencionan que entre el 5 al 20% de los pacientes con TdP inducida por fármacos presentan mutaciones en genes que causan SQT, ocasionalmente son asintomáticos con un intervalo QT normal, pero se vuelven más vulnerables a la comorbilidad frente a la exposición de fármacos. Además, otro factor por considerar es el polimorfismo de los genes que codifican la enzima CYP2D6, ya que conlleva a un metabolismo deficiente de los fármacos dependiente de dicha enzima. Del 5 al 10% de pacientes de raza blanca son metabolizadores deficientes y tienen mayor riesgo de prolongación del QT.

Abugattás, Couto, Castro, García., B, Gracia., C (2012), explican que la principal causa de QT largo adquirida es farmacológica, existen fármacos que son asociados a la prolongación del intervalo QT, sin embargo, existen otras causas que intensifican el desarrollo de la enfermedad como lo son los siguientes factores.

Tabla 13. Principales factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT inducida por fármacos

<b>Factores de riesgo</b>	
Sexo femenino	
Edad avanzada	
Anomalías electrolíticas	Hipopotasemia Hipocalcemia Hipomagnesemia
Anomalías cardíacas	Bradicardia Infarto de miocardio Insuficiencia cardíaca Hipertrofia del ventrículo izquierdo
Predisposición genética	
Terapia con diuréticos o digoxina	
Algunas condiciones médicas	Disfunción renal-hepática Hipertensión Diabetes mellitus

	Hipotiroidismo Obesidad Anorexia nerviosa
Prolongación del intervalo QT basal	
Polifarmacia	

Nota: Elaboración propia (2020) Tomado de (Aktürk y Kalkan, 2019).

Figura 23. Medicamentos que ocasionan prolongación del intervalo QT.

<b>Antiarrítmicos:</b> Amiodarona Disopiramida Flecainida Sotalol	<b>Antidepresivos:</b> Amitriptilina Citalopram Escitalopram Fluoxetina Imipramina
<b>Bloqueadores de canales de calcio:</b> Verapamilo Diltiazem Nifedipino	<b>Anticonvulsivantes:</b> Lamotrigina Oxcarbazepina Fenitoína
<b>Antibióticos:</b> Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) Quinolonas (levofloxacin, moxifloxacin)	<b>Misceláneos:</b> Metadona Antirretrovirales Inhibidores de la protein quinasa Cocaína Cannabinoides Alcohol Amantadina Compuestos organofosforados
<b>Antifúngicos:</b> Fluconazol Ketoconazol	<b>Quimioterapéuticos:</b> Tamoxifeno Lapatinib Vandetanib Nilotinib Trióxido de arsénico Tracolimus
<b>Antieméticos:</b> Domperidona Ondasetron	<b>Antivirales:</b> Foscarnet
<b>Antimaláricos:</b> Quinina Cloroquina	<b>Hormonas:</b> Octreotide Vasopresina
<b>Antihistamínicos:</b> Hidroxicina Difenhidramina	
<b>Antipsicóticos:</b> Clorpromazina Clozapina Haloperidol Quetiapina Risperidona Litio	

Nota: Tomado de (Bello, 2020).

## **Arritmias**

Gargallo, Gil, Granzo y Gallego (2015) hacen mención, en el nodo sinusal se encuentran las “células marcapasos” del corazón con capacidad para despolarizarse dando lugar a un potencial de acción que se propaga por las fibras auriculares hasta el nodo aurículo-ventricular (AV), zona de conexión eléctrica entre las aurículas y los ventrículos. El impulso eléctrico se transmite hacia los ventrículos mediante del sistema His-Purkinje. Cuando se da una alteración van a surgir unas variaciones en la generación del impulso eléctrico, en su conducción o en su regularidad lo que determina la existencia de una arritmia

### **Clasificación de las arritmias cardíacas**

Del Val, Rodríguez y Zamorano (2017) explican que las arritmias es una patología que se clasifica en varios tipos tales como: bradiarritmias, alteraciones que implican una frecuencia cardíaca lenta y taquiarritmias que implican una frecuencia cardíaca rápida. Sin embargo, son clasificadas en subtipos mencionados a continuación:

Figura 24. Subtipos de las arritmias.

## Clasificación de las arritmias cardíacas

---

### Bradiarritmias

Enfermedad del nodo sinusal

Bloqueo auriculoventricular

De primer grado

De segundo grado tipo Wenckebach o Mobitz 1

De segundo grado tipo Mobitz 2

Avanzado

Completo

---

### Taquiarritmias

Taquicardias supraventriculares

Taquicardia sinusal inapropiada

Taquicardia auricular

Taquicardia por reentrada en el nodo AV

Taquicardia por reentrada auriculoventricular

Fibrilación auricular

Flúter auricular

Taquicardias ventriculares

Monomórficas

Idiopáticas

En pacientes con cardiopatía estructural (post-IAM, MCD, MAVD)

En relación con el sistema específico de conducción (TVRR, fascicular)

Polimórficas

Flúter ventricular

Fibrilación ventricular

---

Nota: Tomado de (Del Val, Rodríguez y Zamorano, 2017)

### Manifestaciones clínicas

Los pacientes pueden ser asintomáticos y la presencia de arritmias se determinaría mediante un electrocardiograma de rutina, sin embargo, existen sintomáticos donde pueden presentarse de manera paroxística o ser constante; tales manifestaciones son las siguientes: malestar general, astenia, adinamia, debilidad, mareos, disnea, palpitaciones, intolerancia al esfuerzo, alteraciones de la conciencia. El indicativo de una insuficiencia cardíaca izquierda son el dolor torácico y la disnea. (Gargallo, Gil, Granzo y Gallego, 2015)

### **Riesgo de arritmias e hipertensión arterial**

La hipertensión arterial (HTA) mantenida en los pacientes ocasiona la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), esta a su vez, afecta la función ventricular, incrementando el consumo de oxígeno miocárdico causando arritmias cardíacas que llegan, algunas de ellas (fibrilación auricular y taquicardias ventriculares malignas), a producir muerte súbita cardíaca. (Chávez y Carmona, 2012)

El paciente que padece hipertensión arterial puede presentar complejos auriculares prematuros que incrementa el riesgo de padecer fibrilación auricular, la cual es un tipo de arritmia; se da principalmente en aquellos pacientes mayores a los 65 años. La prevalencia de fibrilación auricular aumenta en los pacientes con cardiopatía hipertensiva, es decir; las personas hipertensas tienen más probabilidades de presentar FA que los normotensos, e inversamente, entre los pacientes con fibrilación auricular, el 57% son hipertensos. Por otra parte, el riesgo de arritmias ventriculares en pacientes hipertensos esta relacionado con la prolongación del intervalo QT y su variabilidad, los mismos asumen un riesgo incrementado con un valor mayor de 80 milisegundos. (Chávez y Carmona, 2012)

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

#### **ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN**

La presente investigación es cualitativa ya que, según Hernández, Fernández y Baptista (2014), mencionan que:

Utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de la interpretación, pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y análisis de los datos. Con frecuencia, estas actividades sirven, primero, para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes; y después, para perfeccionarlas y responderlas. La acción indagatoria se mueve de manera dinámica en ambos sentidos: entre los hechos y su interpretación, y resulta un proceso más bien “circular” en el que la secuencia no siempre es la misma, pues varía con cada estudio. (p.7)

Según lo anterior, mediante la evidencia de estudios científicos a nivel internacional se interpretan los datos de dichos estudios para determinar cuál familia de antibióticos, macrólidos y quinolonas presentan mayor incremento del intervalo QT que conlleva al riesgo de arritmias asociadas a dicha terapia farmacológica y por medio de entrevistas a especialistas se aclaran las interrogantes acerca de su uso, riesgo y alternativas en pacientes con hipertensión arterial.

#### **Diseño de la investigación**

La investigación consta de un diseño descriptivo, los autores Hernández, Fernández y Baptista (2014), explican “busca especificar propiedades y características importantes de cualquier fenómeno que se analice. Describe tendencias de un grupo o población. Pretenden medir o recoger información de manera independiente o conjunta sobre los conceptos o las variables a las que se refieren” (p.92).

El diseño narrativo procura comprender la sucesión de hechos, situaciones, fenómenos, procesos y eventos donde se involucran pensamientos, sentimientos, emociones e interacciones;

mediante las vivencias referidas por quienes los experimentaron. Pueden tomar diversas formas, tales como: literales, figuradas, anecdóticas, lineal e incluso circular. De esta manera, se contextualizan los resultados obtenidos para finalmente analizar y determinar los datos. (Hernández, Fernández y Baptista, 2014)

De esta manera, la investigación cuenta con dos diseños, el descriptivo; ya que se basa en identificar los efectos adversos y riesgos a la terapia de macrólidos y quinolonas, además de determinar cuál de las dos terapias produce un incremento mayor del intervalo QT y narrativo; donde se pretende describir la perspectiva de los profesionales por medio de entrevistas donde compartirán su conocimiento acerca del uso de dicha terapia farmacológica.

### **Criterios de inclusión**

En el desarrollo de los análisis de resultados de la investigación, el cual corresponde al capítulo IV, se utilizan un aproximado de 10 a 15 artículos de revistas científicas obtenidos de bases de datos como lo son; google académico, BINASS, PubMed, Elsevier, los mismos no son menores a 10 años y cumplen con los objetivos de la investigación, además los estudios incluidos son realizados en pacientes del sexo femenino y masculino donde luego son analizados para proceder a la obtención de los resultados. Dichos artículos obtenidos son en el idioma inglés y español, de la misma forma van orientados a la prolongación del intervalo QT, sus riesgos relacionados y su asociación a la terapia de antibióticos macrólidos y quinolonas en la población con hipertensión arterial.

### **Criterio de exclusión**

No se tomó en cuenta para el desarrollo de la investigación, todos aquellos artículos de revistas científicas que no cumplían con los objetivos de la investigación, se descartaron artículos con una antigüedad mayor a 10 años y los que no tenían disponible su idioma en español o inglés; y principalmente artículos de revistas científicas que no abarquen el tema de interés para la investigación.

### **Unidades de análisis**

Objetivo Específico	Unidad de análisis	Definición conceptual	Instrumento
---------------------	--------------------	-----------------------	-------------

<p>Investigar la seguridad de la antibiótico terapia con macrólidos y quinolonas que llevan a posibles riesgos asociados en pacientes con hipertensión arterial.</p>	<p>Seguridad</p>	<p>Es la dosis terapéutica habitual y la dosis que causa reacciones adversas graves o con riesgo de mortalidad (Elaboración propia, 2020)</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>
<p>Determinar la diferencia de prolongación de intervalo QT entre las dos terapias con antibióticos (macrólidos y quinolonas)</p>	<p>Prolongación del intervalo QT</p>	<p>Es el período de tiempo entre el comienzo del complejo QRS y el final de la onda T del electrocardiograma (Gouveia, Martins, Medeiros y Pereira, 2018)</p>	<p>Artículos científicos</p>
	<p>Terapia con antibióticos</p>	<p>La antibióticoterapia permite prevenir y curar la mayoría de las infecciones bacterianas con un significativo impacto sanitario, social y económico. (Fleitas, 2015)</p>	<p>Artículos científicos</p>
<p>Describir la perspectiva de los médicos generales y</p>	<p>Perspectiva</p>	<p>Es un mecanismo esencial en la experiencia ya que por</p>	<p>Entrevistas a médicos generales y especialistas.</p>

<p>especialistas sobre el uso de la terapia farmacológica con macrólidos y quinolonas con el fin de una alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo en pacientes con hipertensión arterial.</p>		<p>medio de un objeto se hace presente, queda ubicado en nuestro entorno, y en dirección inversa, un pensamiento se afina en la realidad y establece su referencia. Así, la percepción como mecanismo tiene una capacidad de ajuste que va determinando con mayor precisión los objetos. (Rosales, 2015)</p>	
--	--	--	--

Nota: (Elaboración propia, 2020)

### **Instrumentos**

La investigación será desarrollada mediante la revisión de artículos científicos de los últimos diez años; en los idiomas tanto inglés como español, además de realizar entrevistas a profesionales de salud, como lo son los médicos generales y cardiólogos.

Las entrevistas cualitativas son dadas mediante una reunión con el fin de tener una conversación y a su vez intercambiar información entre el entrevistador y el entrevistado; con preguntas y respuestas se logra la comunicación y construcción de factores significativos respecto al tema de interés. Son una herramienta clave para la recolección de datos cualitativos cuando el problema de estudio es difícil de hacerlo por ética o incluso complejidad. (Hernández, Fernández y Baptista, 2014)

Según lo antes mencionado, se realizarán entrevistas a 2 médicos generales y 3 especialistas que laboren en hospitales públicos, hospitales privados y clínicas privadas, con el fin de conocer su perspectiva del uso de macrólidos y quinolonas, sus riesgos asociados además de alternativas en pacientes con hipertensión arterial; las mismas serán entrevistas semiestructuradas las cuales según Hernández, Fernández y Baptista (2014), se basan en una guía de asuntos o preguntas y el entrevistador tiene la libertad de adicionar preguntas con el fin de precisar conceptos y obtener mucha más información. Dichas entrevistas antes de ser realizadas a los profesionales en salud fueron validadas por la tutora la Dra. Melissa Martínez Domínguez farmacéutica y el Dr. Luis Diego Brenes Vargas farmacéutico, ambos docentes de la Universidad Internacional de las Américas. Finalmente, se elaboró una guía de preguntas destinadas a los siguientes profesionales:

- Dr. Mauricio Salas González, labora en el Hospital México, CCSS.
- Dr. Alejandro Ortiz Picado, labora en clínica privada.
- Dr. Andrés Rojas Jara, labora en el Hospital Max Peralta, CCSS.
- Dr. Thomas Meoño Martín, labora en el Hospital Max Peralta, CCSS.
- Dr. Oswaldo Gutiérrez Sotelo, labora en el Hospital México, CCSS.

La transcripción de estas entrevistas se incluye en la sección de anexos del presente trabajo final de graduación, y la información obtenida será fundamental para el desarrollo del tercer objetivo de la investigación.

### **Proceso de recolección y análisis de datos**

Para el primer objetivo de la investigación cuya variable es basada en estudiar la seguridad que conllevan a posibles riesgos asociados a la terapia de macrólidos y quinolonas, se realizará por medio de una revisión bibliográfica, donde se utilizan artículos científicos publicados en revistas científicas con el fin de analizar la información necesaria sobre los efectos adversos asociados a la terapia farmacológica de macrólidos y quinolonas en pacientes con cardiopatía.

En relación con el segundo objetivo de la investigación la categoría de análisis es cuál de las dos terapias de antibióticos presenta mayor prolongación del intervalo QT, se lleva a cabo mediante la información obtenida de estudios científicos adquiridos de distintas bases de datos, los cuáles están relacionados con el riesgo de arritmias asociadas a la terapia con macrólidos y quinolonas en pacientes con hipertensión arterial.

El tercer objetivo de la investigación cuya variable son las percepciones de los médicos generales y especialistas en relación con el uso y riesgo de arritmias de estos antibióticos en pacientes hipertensos además de alternativas de antibiótico terapia para dichos pacientes afectados, se realizará mediante entrevistas basadas en una guía de preguntas específicas relacionadas con el tema de investigación.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el siguiente capítulo se presentará toda la información adquirida y resultados recolectados mediante el análisis de distintos estudios, artículos y las entrevistas realizadas en relación con cada uno de los objetivos específicos descritos anteriormente en el capítulo I de la investigación. Cada objetivo planteado dispone de una categoría de análisis que será respondida y explicada mediante el instrumento necesario según sea el caso.

El primer objetivo de la presente investigación consiste en investigar la seguridad de la antibiótico terapia con macrólidos y quinolonas que llevan a posibles riesgos asociados en pacientes con hipertensión arterial, del mismo se deriva una categoría de análisis, la cual será la seguridad de la antibiótico terapia con macrólidos y quinolonas.

### **Categoría 1. Seguridad de la antibiótico terapia con macrólidos y quinolonas.**

Por medio de la primera categoría de análisis se investigará mediante estudios y artículos de los últimos años acerca de la seguridad de los antibióticos macrólidos y quinolonas en pacientes con hipertensión arterial.

Tabla 14. Efectos secundarios de antibiótico terapia con macrólidos y quinolonas.

<b>Artículo</b>	<b>Efectos secundarios</b>
Palavacino, 2014	Diarreas y colitis Nefrotoxicidad Hepatotoxicidad Cardiotoxicidad Trombocitopenia Afecciones dermatológicas Neurotoxicidad
Álvarez, Garza y Vásquez, 2015	Afecciones gastrointestinales; 2-10% son náuseas, vómitos y diarreas

	<p>Uso de levofloxacina y ciprofloxacina en 2,2% asociado con la aparición de diarrea</p> <p>Condrotoxicidad</p> <p>Afección del sistema nervioso central (SNC); de un 0,2 a 2%.</p> <p>Afección hepática; 2 a 3% .</p> <p>Prolongación del intervalo QTc dado en un 3% por esparfloxacina y grepafloxacina.</p>
Blaskovich, Pham y Ziora, 2019	<p>Efectos gastrointestinales originado en una frecuencia mayor a 10%; por esparfloxacino y grepafloxacino.</p> <p>Prolongación del intervalo QTc dado por una frecuencia del 2,9% por esparfloxacino y grepafloxacino.</p>
Broche, Calvo, Jiménez, Lara y Orta, 2015	<p>Palpitaciones</p> <p>Taquicardia (Arritmias)</p> <p>Dolor torácico</p> <p>Hipotensión arterial</p> <p>Hipertensión arterial</p>
Núñez, 2017	<p>Sistema nervioso central y periférico</p> <p>Sistema musculoesquelético</p> <p>Prolongación del intervalo QT</p> <p>Fotosensibilidad/fototoxicidad e hipersensibilidad</p> <p>Alteraciones de la glucosa plasmática</p>

Nota: Elaboración propia, (2020)

En la tabla 14, se muestran artículos recopilados relacionados con los efectos secundarios ocasionados por el uso de la antibiótico terapia con macrólidos y quinolonas; se explicará las

alteraciones que pueden modificar la fisiología del organismo ocasionando un efecto secundario a la terapia farmacológica del paciente.

De acuerdo con los efectos secundarios causados por el uso de antibióticos, en el primer artículo dado por Palavacino en su publicación en el año 2014 hace énfasis a aquellos efectos secundarios e incluso toxicidad asociada al uso de esta familia de medicamentos, los antibióticos pueden ocasionar una diarrea que a su vez conlleva a otras complicaciones relacionadas con las manifestaciones clínicas como lo son: la deshidratación, balance electrolítico, contaminación de úlceras por presión, una nutrición inadecuada, perforación intestinal e incluso la muerte.

Además el uso de fluoroquinolonas está asociada a una nefrotoxicidad la cual representa entre un rango de 18-25% de los casos de Insuficiencia Renal Aguda (IRA), el uso de ciprofloxacino es un fármaco capaz de causar una nefritis intersticial aguda y falla hepática aguda; este mismo efecto puede ser ocasionado por macrólidos como la eritromicina. Sin embargo, la probabilidad mayor de que un paciente sufra de nefrotoxicidad son aquellos que presentan uno o más trastornos además de la enfermedad primaria.

El mismo autor menciona una de las toxicidades más temidas, es la relación que tienen los macrólidos y las quinolonas de ocasionar una prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, al ser una familia de antibióticos tan utilizada en la práctica clínica por su amplio espectro; se debe de considerar y a su vez mantener una vigilancia más proactiva del comportamiento de estos en los pacientes, con el fin de prestar atención especial en la detección de los posibles síntomas y signos asociados a la alteración del segmento QT ya que, las arritmias de causas farmacológicas son frecuentemente asociadas a dicha prolongación. Todo esto puede incidir al desarrollo de nuevas patologías en el paciente que podrían ser mortales y alterar su salud cotidiana, a su vez, implicaría la administración de nuevos medicamentos para el tratamiento de la patología que desarrolló a raíz del uso de macrólidos y quinolonas.

Además de los síntomas gastrointestinales, la nefrotoxicidad y la cardiotoxicidad, se asocian afecciones dermatológicas ocasionados por las fluoroquinolonas; como lo son un rash que el mismo puede ser potencialmente mortal o muy insignificativo; a causa por la misma familia se

dan afecciones hematológicas como la trombocitopenia causado por una destrucción periférica de las plaquetas. La neurotoxicidad es otro de los efectos secundarios originado por el uso de antibióticos; el paciente puede llegar a manifestar alucinaciones, cefaleas, dificultad para hablar, confusión y convulsiones, dado específicamente por ciprofloxacino y afecta en un rango de 1 a 2% de los pacientes. Esto conlleva a la consulta frecuente en los centros de salud y farmacias, además de afecciones en la salud e impedimentos en la actividad cotidiana de los pacientes.

Por otra parte, los autores Álvarez, Garza y Vásquez en el año 2015 mencionan en su publicación que el uso de quinolonas puede ocasionar afecciones en el tracto gastrointestinal; vómitos, diarreas y náuseas. Afectaciones a nivel de la piel afectando entre un 2,5% a 10% de los pacientes, se ha reportado condrotoxicidad ocasionando tendinitis, afectación del sistema nervioso central, a nivel hepático, el uso de levofloxacina y ciprofloxacina conllevan a la aparición de diarreas asociadas a *Clostridium difficile* y la terapia con esparfloxacina y grepafloxacina causan alteraciones en el sistema cardiovascular, específicamente un alargamiento del segmento QTc. Estos efectos pueden presentar repercusiones graves en los pacientes hipertensos ya que implicaría el uso de más medicamentos para tratar los nuevos padecimientos e incluso agravar la patología primaria.

Un artículo publicado en el año 2019 por los autores Blaskovich, Pham y Ziora demuestran que las fluoroquinolonas ocasionan efectos gastrointestinales, mencionan dos fármacos que causan el efecto con una frecuencia mayor al 10% y por otro lado afecciones a nivel del sistema cardiovascular, como la prolongación del intervalo QT. Estos dos efectos son originados del esparfloxacino y grepafloxacino propiamente.

En el cuarto artículo, cuyos autores fueron Broche, Calvo, Jiménez, Lara y Orta publicado en el año 2015, mediante un estudio observacional, descriptivo y trasnversal determinaron las reacciones adversas relacionadas al uso de azitromicina, se mostraron reacciones que afectaban el sistema cardiovascular, las mismas corresponden a palitaciones, taquicardia, dolor torácico, hipotensión arterial e hipertensión arterial. Por lo tanto, se considera que los macrólidos ocasionan prolongación del intervalo QT y trastornos del ritmo que podrían ser fatales en los pacientes.

De acuerdo con lo mencionado por Nuñez en el 2017, un análisis de caso y control realizado en 605 127 pacientes que recibieron antibiótico terapia con quinolonas para afecciones respiratorias, se determinaron 1838 casos de arritmia grave, ya que esta familia de antibióticos generan un bloqueo en los canales de potasio cardíaco y así ocasiona prolongación del intervalo QT. Así mismo, el autor menciona que se recomienda evitar este grupo de antibióticos en pacientes con factores de riesgo y cardiopatías ya que es un riesgo elevado de desencadenar el desarrollo de la enfermedad con más facilidad.

Por otra parte, explica las afecciones en el sistema nervioso central y periférico lo manifiestan el 0,9% al 11% de los pacientes, donde predominan los síntomas como cefalea, mareos leves, delirios, alucinaciones y a su vez, las quinolonas tienen actividad bloqueante neuromuscular. Al mismo tiempo, 0,4 % a 2,2% de los pacientes presentan reacciones alérgicas y cutáneas, además de reacciones de fototoxicidad después de la exposición a la luz UVA (320 a 200 nm). En cuanto a la hipersensibilidad ocasionada los pacientes pueden manifestar erupciones cutáneas, las mismas ocurren en el 2% al 3% de pacientes que reciben tratamientos con quinolonas.

Las alteraciones de la glucosa plasmática es otro efecto adverso ocasionado por las quinolonas, ya que se asocian con hipoglucemia y con hiperglucemia. Moxifloxacina, levofloxacina y ciprofloxacina se relacionan con las alteraciones antes mencionadas siendo la moxifloxacina la que presenta mayor riesgo de hiperglucemia e hipoglucemia, por lo tanto se debe de utilizar con precaución en pacientes diabéticos ya que la mayoría de estos también padecen de hipertensión arterial y se puede agravar ambas enfermedades o bien el desarrollo de nuevas afecciones.

En síntesis, cabe mencionar que ambas familias de antibióticos ocasionan efectos secundarios significativos que conllevan al desarrollo de nuevas patologías cardíacas como lo es las arritmias cardíacas por una prolongación del intervalo QT, además como se mencionó anteriormente hay un mayor riesgo de arritmias en aquellos pacientes que presentan enfermedades a nivel cardiovascular como base. Por lo tanto, el paciente hipertenso debe de mantener un tratamiento farmacológico constante para así lograr tener la presión controlada y a su vez, tener control médico continuo. De esta manera, un evento adverso relacionado con medicación, como lo

son los antibióticos antes mencionados podrían tener un elevado impacto en la morbimortalidad, esto implicaría el uso de más medicamentos en su día a día, mayor control médico y si se desarrolla la arritmia como tal.

El segundo objetivo de la investigación corresponde a determinar la diferencia de prolongación del intervalo QT entre las dos terapias con antibióticos específicamente de la familia macrólidos y quinolonas. Del mismo se obtienen la siguiente variable:

**Categoría 2. Comparación del riesgo de eventos cardiovasculares entre macrólidos y quinolonas.**

Tabla 15. Diferencias en la prolongación del intervalo QT ocasionada por macrólidos y quinolonas.

<b>Diferencias de prolongación del intervalo QT</b>	
<b>Autores</b>	<b>Resultados</b>
Foulon, Spriet, Vandael, Vandenberg, Vandenberghe y Willems, 2017	<p>Estudio observacional, prospectivo.</p> <p>60 pacientes recibieron antibiótico terapia con levofloxacino y el 10% presentó alteración del intervalo QTc <math>\geq</math> 500 ms.</p> <p>13 pacientes recibieron antibiótico terapia moxifloxacino y el 30% presentaron alteración del intervalo QTc <math>\geq</math> 500 ms.</p>
Bonten, Oosterhert, Postma, Spitoni, Van Elden y Van Werkhoven, 2019	<p>Estudio observacional</p> <p>Tasa riesgo bruta de evento cardíaco por prolongación del intervalo QT de 1,60 (IC del 95%) con macrólidos.</p> <p>Moxifloxacina y levofloxacina presentaron menor riesgo de eventos cardíacos</p>

Andriani, Bonaldo, D'Annibali, Motola y Vaccheri, 2019	Los macrólidos se asociaron con más frecuencia con fibrilación auricular (ROR = 1,26, IC 1.02-1.57) y fibrilación ventricular (ROR = 2,60, IC 1,92-3,54) que las fluoroquinolonas.
Alí, Hernández, Prada y Rincón, 2020	Estudio descriptivo de corte transversal  La frecuencia de arritmias tipo fibrilación o flutter auricular fue de 7.89% y de taquicardia ventricular 2.63%
Dos Santos, Hartman, Morales, Rocha, Servín y Schmit, 2018	Estudio observacional descriptivo trasnversal.  Eventos adversos asociados, 19% a Azitromicina y el 81% a claritromicina.

Nota: Elaboración propia (2020)

En la tabla 15 se muestran estudios citados por diferentes autores, realizados en grupos de pacientes con el objetivo de determinar la prolongación del intervalo QT inducido por la terapia farmacológica con macrólidos y quinolonas además de su asociación con eventos cardíacos potencialmente mortales.

Un estudio realizado por los autores Foulon, Spriet, Vandael, Vandenberg, Vandenberg y Willems publicado en el año 2017, realizan un análisis por un periodo de 9 meses, con 178 pacientes a los cuales se les administra antibiótico terapia con macrólidos específicamente, a 5 de ellos se les administra azitromicina y claritromicina, además a 60 pacientes la elección de antibiótico fueron las quinolonas, incluidos la levofloxacina y 13 pacientes con moxifloxacino. Se estableció un rango de intervalo QT, clasificado en intervalo moderadamente prolongado  $\geq 450$ -500 ms para hombre y  $\geq 450$ -500 ms correspondía a mujeres, prolongado  $\geq 470$ -500 ms e intervalo muy prolongado  $\geq 500$  ms.

Anteriormente, Aktürk y Kalkan (2019) explican que la probabilidad de una prolongación del intervalo QT puede incrementar en pacientes con algunos factores de riesgo como: anomalías

electrolíticas, anomalías cardíacas y algunas condiciones médicas tal como la hipertensión arterial, además de genética, prolongación del intervalo QT congénito y pacientes que se encuentren con múltiples terapias farmacológicas por diversos padecimientos.

En relación con lo antes mencionado, uno de los aspectos por considerar de dicho estudio son las comorbilidades que los pacientes, padecían, 57,5 % presentaban hipertensión arterial, 73,1% alguna cardiomiopatía, 42,3 % alteraciones del ritmo, 15,4 % hipopotasemia, 3,8% hipomagnesia, 26,9 % hipocalcemia, entre otras comorbilidades que aumentan la probabilidad de alteración del intervalo QT.

Según la prolongación del intervalo QT reportada en los pacientes que se les administró eritromicina y claritromicina, el 40 % presentó una variación fuera del rango establecido  $\geq 500$  ms, reportada en 10% de los pacientes que recibieron terapia con levofloxacina y 30% de los pacientes que recibieron terapica con moxifloxacino mostraron la misma alteración en el intervalo QT. Por lo tanto, ambas familias de antibióticos presentan cardiotoxicidad siendo las quinolonas las que generan mayor afectación ya que la alteración se presentó en una cantidad importante de pacientes sin importar sus comorbilidades.

La alteración del intervalo QT inducida por fármacos como los antibióticos siendo los macrólidos y quinolonas las familias implicadas en dicha reacción adversa causan afectaciones en los pacientes, a los cardiopátas respectivamente ya que su uso además de generar la alteración en el QT conlleva a el desarrollo de eventos cardiovasculares que pueden complicar su salud de forma mortal tales como, arritmias ventriculares.

Por otra parte, al ser ambas familias de antibióticos utilizadas comúnmente en la práctica clínica por presentar eficacia antes las infecciones respiratorias y urinarias principalmente; se presenta una mayor probabilidad de que los pacientes principalmente aquellos con factores de riesgo desarrollen el efecto adverso, dado por las familias de antibióticos explicadas. El desarrollo de nuevas patologías cardíacas afecta a los pacientes no solo en su calidad de vida, si no también en su entorno con la sociedad y de su propia psicología, un paciente cardiópata requiere de atención

médica especializada de por vida y a su vez la medicación; este factor sería aún más constante si el paciente desarrolla afectaciones por alteración del intervalo QT.

Tabla 16. Resultados del segundo estudio relacionado con la prolongación del intervalo QT y eventos cardíacos

<b>Macrólidos</b>	<b>Azitromicina</b>	<b>Claritromicina</b>	<b>Eritromicina</b>
<b>Número de pacientes</b>	207	250	211
<b>Evento cardíaco</b>			
<b>Cualquier tipo</b>	5,3%	7,2%	11,2%
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	4,3%	4,6%	9,4%
<b>Arritmias</b>	2,9%	2%	3,6%
<b>Quinolonas</b>	<b>Ciprofloxacina</b>	<b>Levofloxacina</b>	<b>Moxifloxacino</b>
<b>Número de pacientes</b>	234	194	566
<b>Evento cardíaco</b>			
<b>Cualquier tipo</b>	3,8%	2,6%	4,1%
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	3,8%	1,5%	2,8%
<b>Arritmias</b>	2,1%	1,5%	1,9%

Nota: Elaboración propia (2020) tomado de (Bonten, Oosterherrt, Postma, Spitoni, Van Elden y Van Werkhoven, 2019)

Como se muestra en la tabla 16, el segundo estudio cuyos autores Bonten, Oosterherrt, Postma, Spitoni, Van Elden y Van Werkhoven en el año 2019 realizan un análisis con una muestra 2107 pacientes de los cuales 650 recibieron terapia con macrólidos, 207 con azitromicina, 250 con claritromicina y 277 con eritromicina durante todo un día dando como resultado un 5,3% de los pacientes que se les administró eritromicina, 7,2% con claritromicina y el 11,2% de los cuales se les administró eritromicina desarrollaron un evento cardiovascular asociado al uso del antibiótico ocasionando una prolongación del intervalo QT.

En el caso de las quinolonas, la muestra de pacientes utilizada fue de 954, de los mismos 234 recibieron terapia con ciprofloxacino, 194 con levofloxacino y 566 con moxifloxacino, de los cuales 3,8%, 2,6% y el 4,1% según el orden correspondiente presentaron eventos cardíacos por alteración del intervalo QT.

En el estudio antes mencionado establece un índice de confianza del 95%, por lo tanto los resultados según los eventos cardiovasculares relacionados con cada fármaco de cada familia eritromicina presentó un riesgo de 1,60 (IC del 95) y 1,89 (IC del 95) para cualquier evento cardíaco e insuficiencia cardíaca. Cabe destacar que la eritromicina se cataloga como un fármaco proarrítmico que también es metabolizado a través del CYP3A4 por esta razón interactúa con otros fármacos lo que potencia la probabilidad de una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Este efecto se puede presentar en los pacientes desde el inicio del tratamiento causando alteraciones en la conducción cardíaca y a su vez como consecuencia eventos cardíacos como arritmias cardíacas.

En comparación con el riesgo de eventos cardiovasculares según muestra la tabla 16, los antibióticos levofloxacino y moxifloxacino de la familia quinolonas respectivamente se asociaron con menor riesgo de evento cardiovascular en los análisis con valores de 0,40 (IC del 95%: 0,18; 0,87) para levofloxacina y 0,56 (IC del 95%: 0,36; 0,87) para moxifloxacino, sin embargo no se descarta su cardiotoxicidad aunque sus porcentajes sean significativos en comparación con los macrólidos.

Mientras que en el tercer estudio realizado en el año 2019 por los autores Andriani, Bonaldo, D'Annibali, Motola y Vaccheri muestran que las diferencias entre cada familia de antibióticos radica en que las quinolonas presentan un riesgo menor asociado de eventos cardiovasculares asociados por la prolongación del intervalo QT, respectivamente con moxifloxacina y ciprofloxacina. Sin embargo, de esta familia la levofloxacina presenta un riesgo significativo de cardiotoxicidad y el desarrollo de eventos cardíacos en los pacientes. Levofloxacino muestra un 41% de arritmias tipo torsades de pointes (TdP), moxifloxacino y ciprofloxacino un valor del 29%.

Como se ha afirmado antes, las quinolonas tienen gran incidencia en la cardiotoxicidad sin embargo, de esta familia levofloxacino presenta mayoritariamente incidencia en la alteración del intervalo QT y su a vez eventos cardiovasculares asociados en comparación con los demás fármacos de esta familia de antibióticos. No obstante, los macrólidos, claritromicina en un 34,5 % y azitromicina con 36% se asocian a un riesgo mayor de arritmias tipo torsades de pointes por prolongación del intervalo QT.

Se puede señalar que la prolongación del intervalo QT no está asociada a todos los fármacos de la familia de macrólidos y quinolonas, levofloxacino es el antibiótico con mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares por su asociación con la cardiotoxicidad, por otra parte moxifloxacino y ciprofloxacino son más seguros, sin embargo su asociación con la prolongación del intervalo QT no se puede ver de manera significativa, su uso mediante un seguimiento farmacoterapéutico puede ser muy beneficioso en pacientes con cardiopatías.

De la misma forma el cuarto estudio con respecto a los macrólidos, publicado en el año 2020, por los autores Alí, Hernández, Prada y Rincón explican que analizaron la presencia de eventos cardiovasculares por macrólidos siendo claritromicina el utilizado, mediante la medición del intervalo QT, el cual dio como valor a 452 milisegundos de los cuales el 7,89% de los pacientes desarrolló arritmias cardíacas denominadas fibrilación auricular y un paciente presentó taquicardia ventricular sostenida. De esta manera, la claritromicina se asocia con una prolongación del intervalo QT de 60 milisegundos en pacientes enfermos y a su vez, aumenta la probabilidad de desarrollar arritmias cardíacas tipo torsades de pointes.

Figura 25. Resultados del quinto estudio analizado sobre la cardiotoxicidad de macrólidos: azitromicina y claritromicina.

Edad	Sexo	Diagnóstico	Fármacos implicados	Descripción de la RAM	Gravedad	Imputabilidad	Sistemas afectados
65	M	EPOC reagudizado	Claritromicina	Taquicardia Ventricular	Grave	Probable	Sistema cardiovascular
62	M	EPOC reagudizado	Claritromicina	Taquicardia Ventricular	Grave	Probable	Sistema cardiovascular
35	F	NAC grave	Claritromicina	Taquicardia Ventricular	Grave	Probable	Sistema cardiovascular
48	F	Bronquitis	Azitromicina	Taquicardia	Moderada	Probable	Sistema cardiovascular
78	F	EPOC reagudizado	Claritromicina	Extrasístole Ventricular	Moderada	Posible	Sistema cardiovascular
11	M	Neumonía atípica	Claritromicina	Diarrea. Dispepsia. Cefalea	Moderada	Probable	Sistema Gastrointestinal y nervioso
79	F	Faringitis	Azitromicina	Diarrea	Moderada	Probada	Sistema Gastrointestinal
46	F	NAC	Claritromicina	Elevación de Transaminasas	Moderada	Probable	Trastornos del hígado
7	F	Neumonía atípica	Claritromicina	Rash generalizado al 5° día de administración	Moderada	Probable	Piel y anexos
45	F	Neumonía Atípica	Claritromicina	Elevación de Transaminasas	Moderada	Probable	Trastornos del hígado

Nota: Tomado de (Dos Santos, *et al* 2018)

En igual forma, el quinto estudio cuyos autores Dos Santos, *et al* publicado en el año 2018 mencionan, se utilizó una muestra de 97 pacientes el 100% recibió terapia con macrólidos de los cuales 27% presentaron efectos adversos relacionados con la familia de antibióticos prescrita; el 19% de las reacciones reportadas se asociaron al uso de azitromicina y el 81% a claritromicina. Como se muestra en la figura 25, la afectaciones se presentaron mayoritariamente a nivel cardiovascular por alteración del intervalo QT.

La alteración sobre el intervalo QT se ve afectada por los macrólidos ya que interfieren en la corriente rectificadora de potasio lo que conlleva a un acumulo de iones de potasio en los

miocitos cardíacos ocasionando un retraso en la repolarización cardíaca y a su vez una prolongación del intervalo QT, la misma tiene la posibilidad de provocar arritmias graves. Así mismo como se muestra en la figura 10, eventos cardiovasculares como taquicardias ventriculares y extrasístole ventricular son consecuencia de esta alteración ocasionada por la familia de macrólidos.

Tomando en cuenta los resultados del estudio anteriormente explicado, los antibióticos que más influyen en la cardiotoxicidad mediada por antibióticos, con respecto a los macrólidos por su prolongación en el intervalo QT, la azitromicina y la claritromicina, siendo esta última relacionada en un 81% de los casos reportados de eventos cardiovasculares en dicho estudio. Por otra parte, es necesario mencionar que el 11% de las reacciones adversas reportadas fue necesario suspender el fármaco y a su vez, prolongar la estadía hospitalaria hasta la remisión de la reacción adversa por claritromicina.

En síntesis, es importante mencionar que las diferencias de prolongación del intervalo QT con respecto a los macrólidos y quinolonas; , ambas familias de antibióticos analizadas presentan cardiotoxicidad por alteración del intervalo QT pero sus diferencias radican en el uso individualizado de cada fármaco por familia; esto quiere decir, que cada familia presenta fármacos más cardiotóxicos que otros y su probabilidad de que se de la alteración del intervalo QT no solo depende de los factores de riesgo del paciente, si no también del uso de más fármacos a la vez que pueden generar interacciones y potenciar el efecto.

Como resultado, con respecto a la familia de macrólidos azitromicina y claritromicina se encuentran asociadas a mayor incidencia de alteración del intervalo QT por su potencial efecto arritmogénico, lo que como consecuencia se da el desarrollo de eventos cardiovasculares como lo son las arritmias cardíacas. Dichas patologías que se desarrollan son de alto riesgo, ya que conllevan a complicaciones en la salud del paciente cardíopata implicando la prescripción de más fármacos, incapacitando ciertas actividades de su vida cotidiana y aumentando la probabilidad de mortalidad. Comparativamente con las quinolonas, levofloxacina y ciprofloxacino son los dos antibióticos de dicha familia con mayor incidencia de eventos cardiovasculares ocasionadas por la

prolongación del intervalo QT así como, de la misma familia moxifloxacino presentó menor eventos cardiovasculares en los pacientes.

Por lo consiguiente, la seguridad postcomercialización de los medicamentos es realmente importante, ya que como se mencionó anteriormente los factores de riesgo están relacionados con una alta probabilidad de potenciar el desarrollo del evento adverso ocasionado por antibióticos, de esta manera, si el tratamiento de elección para una infección bacteriana es con macrólidos o quinolonas en un paciente con factores de riesgo y no puede ser posible un reemplazo de la terapia por otra familia de antibióticos, es necesario la monitorización constante del paciente con el fin de detectar cualquier alteración o manifestación clínica lo más pronto posible, si es el caso de un paciente hospitalizado se podría prolongar su estadía.

El tercer objetivo de la investigación tiene como fin conocer la perspectiva de los médicos generales y especialistas, además de obtener la información necesaria para el correcto análisis de resultados sobre el uso de la terapia farmacológica con macrólidos y quinolonas y además una alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo en pacientes con hipertensión arterial. De este objetivo se extraen una variables de investigación, la misma se expone a continuación.

**Categoría 3. Perspectiva de los médicos generales y especialista respecto al uso de macrólidos y quinolonas como terapia farmacológica, además de alternativas de prescripción con mayor seguridad.**

En la actualidad existen grandes familias de antibióticos que presentan diferentes espectros de acción con el fin de ser destinados a cada tipo de infección, sin embargo el uso constante de antibióticos y la prescripción inadecuada están asociados al desarrollo de resistencias bacterianas y a su vez un número mayor de eventos adversos en relación con el fármaco lo que conlleva a nuevas comorbilidades a los pacientes. (Cartagena, et al 2016). Para esta variable se planteó una pregunta en la entrevista realizada a los médicos generales y especialistas.

La primera pregunta buscaba la opinión respecto al uso de las dos familias de antibióticos, macrólidos y quinolonas: Respecto a la terapia con antibióticos. “¿Cuál es su opinión respecto al uso de macrólidos y quinolonas en el tratamiento de infecciones bacterianas?”

Tabla 17. Punto de vista acerca del uso de macrólidos y quinolonas en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Profesional	Respuesta
Médico especialista 1	<i>“Bueno... Yo opino que no hay problema en utilizarlo siempre y cuando esté respaldado por un cultivo y una prueba de sensibilidad de antibiótico, pero sí están indicados no hay problema.”</i>
Médico especialista 2	<i>“Son antibióticos efectivos y seguros, en general pero se sobreutilizan”</i>
Médico especialista 3	<i>“La decisión del uso de macrólidos y quinolonas va a depender de la entidad que se esté pensando que esté causando la infección y del paciente verdad... Si ya es sensible o no o si es alérgico o no”</i>
Médico general 1	<i>“Depende mucho del microorganismo a tratar, de las comorbilidades que tenga el paciente, yo pienso que puede haber mejores antibióticos con menos efectos secundarios.”</i>
Médico general 2	<i>“...macrólidos y quinolonas no suelen ser mi primera línea de tratamiento a excepción de que sea alguna infección bacteriana que su tratamiento de elección sea esa pero, por ejemplo en la práctica privada si se da mucho que se usan de manera indiscriminada los macrólidos y quinolonas para infecciones que</i>

	<p><i>no lo requieren lo cual podría ser peligroso por todos los efectos secundarios asociados y además de la resistencia bacteriana que se puede llegar a dar.”</i></p>
--	--

Nota: Elaboración propia, (2020)

La opinión de los profesionales en relación con el uso de macrólidos y quinolonas en el tratamiento de infecciones bacterianas se observa en la tabla 17, donde los médicos especialistas concuerdan en que estas dos familias de antibióticos como elección para el tratamiento de infecciones por patógenos suelen ser seguras y efectivas, sin embargo, los médicos especialistas 1 y 3 mencionan aspectos que se deben de tomar en cuenta antes de una prescripción de antibióticos tales como: cultivos y pruebas de sensibilidad de antibióticos, esto para garantizar una correcta elección de tratamiento y que a su vez sea exitoso sin generar repercusiones como lo es la resistencia bacteriana y efectos adversos en el paciente. Además, el médico especialista 3, menciona aspectos importantes por considerar en relación con la sensibilidad o alergia que los pacientes pueden desarrollar o padecer.

Cabe destacar que el uso racional de medicamentos va de la mano con la elección del fármaco apropiado, según las necesidades clínicas de los pacientes, dosis adecuadas y por un período adecuado según los requerimientos de la patología a tratar, esto con el fin de lograr un menor número de reacciones adversas. Los criterios de selección de un antibiótico se establecen mediante la eficacia, la seguridad, la conveniencia e incluso el costo de los mismos. (Broche, García, Jiménez y Orta, 2013)

Por otra parte, los médicos generales explican, que la elección de macrólidos y quinolonas como tratamiento va a depender del microorganismo por tratar y las comorbilidades que el paciente presente, además expresan que son antibióticos que ocasionan muchos efectos secundarios y no suelen ser su primera elección de tratamiento por la misma razón.

Lo mencionado por los médicos generales concuerda con Allred, *et al* (2017) que menciona, “los profesionales de la salud ven un aumento de la incidencia de efectos secundarios complejos asociados con los antibióticos. Estos efectos secundarios están especialmente asociados con los antibióticos macrólidos y fluoroquinolonas”

La elección correcta de un antibiótico para el tratamiento de infecciones bacterianas siempre dependerá del patógeno que se va tratar, por esta razón para tener la certeza de su elección es necesario las pruebas previas para identificar el microorganismo por tratar, además del antibiótico que es sensible para el mismo y conocer la salud del paciente que va a recibir la terapia antimicrobiana, con el fin de conocer sus comorbilidades, sus necesidades y los cuidados que se deben tener a la hora de elegir el antibiótico. Una prescripción correcta incluyendo su tiempo de tratamiento, dosis e historia clínica del paciente, es fundamental para cumplir la terapia de los pacientes, evitar efectos adversos y disminuir la resistencia bacteriana.

La segunda pregunta de la encuesta realizada, buscaba conocer la opinión acerca de la seguridad relacionada con los antibióticos macrólidos y quinolonas en pacientes hipertensos: “¿Considera usted que el uso de antibióticos macrólidos y quinolonas es una alternativa segura en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial? ¿Por qué?”

Tabla 18. Información brindada por los profesionales sobre la seguridad del uso de antibióticos macrólidos y quinolonas en pacientes con hipertensión arterial.

Profesional	Respuesta
Médico especialista 1	<i>“Sí, en mi experiencia sí lo considero seguro porque generalmente es peor la infección no tratada que una crisis hipertensiva entonces, en mi contexto donde yo tengo los pacientes monitorizados continuamente digamos, si estamos hablando de un paciente hipertenso la contraindicación para el uso de un medicamento sería una crisis hipertensiva”</i>

	<i>claramente pero, en este caso nosotros tenemos monitorizada la presión arterial de forma continúa y si se eleva más allá de los rangos considerados, nosotros utilizaríamos algún otro medicamento para bajar la presión y dejar de dar el antibiótico.</i>
Médico especialista 2	<i>“En general sí es una alternativa segura, no producen alteraciones en la presión arterial ni cardiotoxicidad”</i>
Médico especialista 3	<i>“Pueden ser utilizados dependiendo de la patología que el paciente tenga previo y monitoreando que no tenga una afectación del QT y obviamente valorando el riesgo-beneficio dependiendo de la infección de fondo”</i>
Médico general 1	<i>Ay no sé! Eh... Estoy como, como desactualizado, en algún momento de mi vida lo estudié así, pero ahorita no me acuerdo mucho. Vamos a ver... una quinolona se usa más que todo la levofloxacin y azitromicina de macrólidos es la que más se usa, pero en grandes rasgos no hay como una contraindicación en cardiopatía ni reacciones raras, eso en la experiencia que he tenido. Entonces podría decir que son seguras igual como todo medicamento puede llegar a tener sus efectos.</i>
Médico general 2	<i>“Vamos a ver, segura en tanto no haya alguna otra comorbilidad o condición de fondo que me lo vaya a contraindicar, pero, si fuera solo por el antecedente de hipertensión arterial a</i>

	<i>excepción de que ya algún paciente tenga algún tipo de daño renal crónico, no veo que esté mal. Pueden usarlo”</i>
--	---

Nota: Elaboración propia, (2020)

La tabla 18 muestra la perspectiva de los profesionales en salud en cuanto a la seguridad de macrólidos y quinolonas en pacientes con hipertensión arterial, los especialistas mencionan que la terapia con ambas familias son seguras, sin embargo dependiendo de la patología de base que el paciente presente es importante descartar una afectación del intervalo QT y si se presenta, evaluar riesgo-beneficio. Esto explica el análisis exhaustivo realizado por parte del profesional según los efectos positivos y negativos que pueda ocasionar el fármaco, considerando la gravedad de la afección que se va a tratar y el efecto que podrá repercutir sobre la calidad de vida en el paciente a corto o largo plazo. El especialista 1, hace referencia que es preferible para la salud del paciente tratar las infecciones bacterianas que una crisis hipertensiva en estos pacientes.

Por otra parte, el médico general 2 expresa que los macrólidos y quinolonas tienen seguridad en pacientes hipertensos siempre y cuando no exista una comorbilidad o condición que amerite la contraindicación definitiva como elección de tratamiento con estas dos familias. Sin embargo, el médico general 1 manifiesta poca seguridad respecto a la información de ambas familias de antibióticos, de todos modos menciona que le parecen terapias seguras para pacientes hipertensos.

El desconocimiento por parte de los profesionales en salud presenta una gran problemática, ya que puede ser perjudicial a la salud de los pacientes porque conlleva a problemas relacionados con los medicamentos, desde un error en la prescripción de un medicamento hasta administrar medicamentos de más que un paciente no necesita; al mismo tiempo esto puede ocasionar errores en la medicación, ya que si no se conoce correctamente las familias de antibióticos que existen es difícil saber cuál es el mejor antimicrobiano para cada paciente y para cada microorganismo, esto es un fallo no intencionado por parte de los profesionales en salud, sin embargo, afecta al paciente, tanto como en el fracaso del tratamiento dado por una elección incorrecta del antibiótico, así como

la resistencia antimicrobiana y complicar la salud del paciente porque no se trata la infección correctamente e incluso eventos adversos asociados con la elección incorrecta del medicamento.

Se puede señalar, la importancia de entender que en el proceso de prescripción y administración de medicamentos existen factores que afectan y aumentan los riesgos para la salud del paciente tales como: capacitación deficiente del personal encargado y el desconocimiento que tiene sobre los medicamentos en específico.

Respecto a la tercera pregunta y cuarta pregunta: “¿Cuál es su opinión sobre la cardiotoxicidad asociada al uso de macrólidos y quinolonas y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT?” se pretende conocer el criterio médico con respecto a la cardiotoxicidad asociada a macrólidos y quinolonas además de las repercusiones que puede generar.

Tabla 19. Opinión de los profesionales acerca de la cardiotoxicidad asociada al uso de macrólidos y quinolonas y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT.

Profesional	Respuesta
<b>Macrólidos</b>	
Médico especialista 1	<i>“Bueno, yo honestamente nunca he visto ninguna, sí hemos utilizado antibióticos de amplio espectro de diferentes familias de antibióticos en esquemas altamente prolongados verdad por 12-14 días y como que uno pueda achacarle una arritmia específica al antibiótico pues no lo he visto y los casos que he visto de arritmias letales y que amenazan la vida que he visto generalmente tienen otra explicación.”</i>
Médico especialista 2	<i>“Es un riesgo que siempre se debe de considerar en personas que tengan antecedentes de QT prolongado, muerte súbita</i>

	<i>en familiares o cardiopatías (isquémica o, hipertrófica)”</i>
Médico especialista 3	<i>“La cardiotoxicidad va a depender del paciente, de los factores de riesgo que tenga, si tiene ya un trastorno hidroelectrolítico de fondo que habría que corregir, de la dosis y obviamente lo más recomendable es el monitoreo constante, ojalá con un electrocardiograma de base para ver si hay efectos cardiotóxicos o no”</i>
Médico general 1	<i>“No sé... Qué te diré, no sé mucho del tema, que yo me acuerdo digamos que estuve trabajando en hospital no vi ningún caso.”</i>
Médico general 2	<i>“Vieras que sinceramente yo nunca he visto un caso de cardiotoxicidad con macrólidos, pero obviamente uno siempre tiene cuidado, sobre todo en los pacientes que se encuentren hospitalizados si va a usar algún tipo de macrólido. Pero yo sinceramente nunca he visto un caso de cardiotoxicidad, no me declaro ignorante del tema, pero tampoco podría hablarle con autoridad u opinión al respecto.”</i>
<b>Quinolonas</b>	
Médico especialista 1	<i>“Sería básicamente a la misma respuesta anterior, claro uno cuando los usa tiene esa consideración, quizá si el paciente es cardíopata previo tiene un bloqueo de rama o algo así uno busca a adecuar la dosis, pero no que yo haya visto una arritmia achacada al antibiótico.”</i>

Médico especialista 2	<i>“Es un riesgo que también debe de considerarse, pero es menor que en el caso de los macrólidos, igual entre estos existen diferencias”</i>
Médico especialista 3	<i>“Ambas familias presentan cardiotoxicidad, incluso la FDA hace unos años realizó un comunicado de que un macrólido alteraba el riesgo cardiaco, en mi experiencia no he visto una arritmia asociada a macrólidos y quinolonas pero uno siempre lo tiene en cuenta”</i>
Médico general 1	<i>“No sé mucho del tema”</i>
Médico general 2	<i>“Vieras que estoy exactamente igual, nunca he visto un caso de cardiotoxicidad ni por macrólidos ni por quinolonas”</i>

Nota: Elaboración propia, (2020)

Según se muestra en la tabla 19, el especialista 1, menciona que en su trayectoria como médico no ha presenciado el desarrollo de arritmias asociadas a la terapia con macrólidos y quinolonas, por otra parte el segundo especialista expresa que es un riesgo que se da por parte de esta familia de antibióticos y debe de ser considerado en aquellos pacientes con antecedentes de QT prolongado, muerte súbita en familiares o cardiopatías como la enfermedad isquémica o hipertrófica. El último especialista, recalca la importancia de realizar un análisis exhaustivo de la historia clínica del paciente, incluyendo exámenes como lo es el electrocardiograma con el fin de descartar o presenciar la cardiotoxicidad asociada a esta familia, además si existen comorbilidades en el paciente que pueden aumentar la probabilidad de alteración del intervalo QT y conllevar al desarrollo de arritmias, la opción ideal es corregir la afección antes de prescribir y administrar el tratamiento al paciente.

El punto de vista de los profesionales concuerda con lo mencionado por Arias y Gúzman (2012), las estrategias que se deben de tomar en cuenta para una mayor seguridad en la elección de fármacos para el tratamiento de patologías de los pacientes, es la realización de una historia clínica, la cual constituye en el registro de los hechos de la vida del paciente, el mismo integra sus síntomas, signos y antecedentes de alguna enfermedad que padezca o haya padecido. Esto beneficia al profesional en salud ya que conociendo las comorbilidades o antecedentes familiares del paciente ayuda a una mejor orientación para la elección del tratamiento más seguro según sus dosis y vía de administración.

Cabe considerar, que esto beneficia y da seguridad al paciente hipertenso, ya que es una enfermedad catalogada como una de los principales problemas de salud a nivel mundial y representa un padecimiento que es considerado factor de riesgo para el resto enfermedades de que no son transmisibles, por ende la administración de antibióticos de la familia macrólidos y quinolonas y su riesgo asociado de arritmias por alteración del intervalo QT requiere un uso discriminado y a la vez de un monitero constante, incluso menciona observar una alerta en el pasado de un macrólido por ocasionar un riesgo cardiaco.

Por otra parte, los especialistas 2 y 3 , hace mención a que es un riesgo que debe de ser considerado antes de una prescripción y a su vez menciona, que los macrólidos presentan menor riesgo sin embargo, de su familia existen excepciones, unos son menos seguros que otros, inclusive comenta que la FDA realizó un comunicado de seguridad de un macrólido por su riesgo asociado a nivel cardiaco.

El comunicado por la FDA, entidad de los Estados Unidos, dedicada a la Administración de Medicamentos y Alimentos mencionó lo siguiente:

El 12 de marzo del 2013 La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) advirtió al público que la azitromicina (Zitromax o Zmax) puede causar cambios anormales en la actividad eléctrica del corazón, que puede dar lugar a un ritmo cardiaco irregular y potencialmente fatal. Los pacientes que corren mayor peligro de tener este trastorno incluyen aquellos con factores conocidos de riesgo como la

existente prolongación del intervalo QT, un nivel bajo de potasio o magnesio en la sangre, un ritmo cardíaco más lento de lo normal o el uso de ciertos medicamentos utilizados para el tratamiento del ritmo cardíaco anormal o arritmia. (párr.1)

Por ende, los profesionales en salud en salud deben de considerar el riesgo de ambas familias y contemplar opciones de tratamiento alternas para aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular, y a su vez, si contemplan algún efecto adverso relacionado a macrólidos y quinolonas lo ideal sería ser notificado a las entidades correspondientes. Esto beneficiaría ya que se plantean más alertas relacionadas y los profesionales en salud conocen más del tema, por lo tanto todos los pacientes con alto riesgo presentarían con menos regularidad el desarrollo de nuevas patologías asociadas.

Por esta razón es conveniente mencionar, que por parte de los médicos generales, no existe certeza sobre el riesgo asociado a arritmias por el uso de macrólidos y quinolonas por alteración del intervalo QT, además mencionan nunca haber presenciado algún caso de arritmia relacionado a estas familias de antibióticos. De igual forma, al no existir razón sobre la cardiotoxicidad inducida por macrólidos y quinolonas podría llegar a ser perjudicial en la salud de los pacientes hipertensos, ya que su uso prolongado aumenta la probabilidad del incremento del intervalo QT y a su vez, el desarrollo de nuevas patologías a nivel cardiovascular como lo son las arritmias cardíacas. Esto conlleva al padecimiento de una nueva enfermedad mortal que requiere el uso de medicamentos para su tratamiento y un constante monitoreo de su salud.

De acuerdo con lo anterior, los profesionales en salud no toman en cuenta la cardiotoxicidad inducida por medicamentos antimicrobianos, macrólidos y quinolonas por prolongación del intervalo QT se podrían incrementar los efectos adversos de los pacientes lo que conlleva a riesgos en la salud de los pacientes por los nuevos eventos cardiovasculares que se pueden desarrollar a razón de los problemas relacionados con la prescripción de estas dos familias de antibióticos.

Referente a la quinta pregunta, indagaba los estudios previos necesarios realizados por los médicos para la elección de una antibiótico terapia en pacientes con hipertensión arterial; esta fue

planteada de la siguiente manera: “¿Qué estudios le realiza a un paciente hipertenso previo a la prescripción de antibióticos?”

Tabla 20. Información adquirida de los profesionales sobre los estudios realizados a un paciente hipertenso previo a la prescripción de antibióticos.

<b>Profesional</b>	<b>Respuesta</b>
Médico especialista 1	<i>“Bueno, primero el examen físico y la historia clínica verdad... exámenes de laboratorios completos, pruebas de función hepática y renal, electrolitos y tiempos de coagulación y después se le envía una placa, una radiografía de tórax.”</i>
Médico especialista 2	<i>“No se realiza ningún estudio para este fin, más allá de lo habitual para un paciente hipertenso”</i>
Médico especialista 3	<i>“Pienso que con una historia clínica y exámenes de laboratorio es más que suficiente”</i>
Médico general 1	<i>“Diay primero, ver cómo está la presión arterial y yo tal vez le mandaría un electro a ver si no tiene una arritmia para considerarlo y también tener un electro base por aquello de que después tenga un efecto secundario y me prolongue el intervalo QT o algo así y saber cómo está el paciente de base también”</i>
Médico general 2	<i>“...ver cómo está el aclaramiento renal para ver si hay que hacer alguna modificación de la dosis, después...¿Qué más? Bueno siempre hay que saber el peso del paciente para ver la dosificación dependiendo si es muy delgado, si</i>

	<i>esta en algún estado de desnutrición o si es un niño.”</i>
--	---

Nota: Elaboración propia, (2020)

Según muestra la tabla 20, tanto médicos especialistas como los generales concuerdan con realizar historia clínica y exámenes físicos que incluyan pruebas de función hepática, función renal; esto con el fin de tener certeza de realizar algún tipo de modificación en la dosis por administrar del antibiótico, por otra parte, hacer exámenes de electrolitos y tiempos de coagulación, además placas y radiografías de tórax, lo cual resulta lógico porque con estos estudios se descartan patologías y se sabe la condición del paciente. El médico general 1, recalca la monitorización previa de la presión arterial así como un electrocardiograma de base y otro antes de la prescripción del antibiótico, con el fin de descartar arritmias congénitas que pueden empeorar con antibióticos cardiotóxicos como macrólidos y quinolonas.

Sin embargo, el médico especialista 2 no concuerda con los demás profesionales. Menciona que a los pacientes hipertensos no se les realiza exámenes previos a una prescripción de antibióticos con macrólidos y quinolonas. Cade mencionar, que los pacientes críticos, con múltiples enfermedades incluyendo cardiopatías reciben antibióticos como tratamiento e incluso como profilaxis y la probabilidad de experimentar una reacción adversa a un medicamento de la familia macrólidos y quinolonas es importante. De esta manera, una de las estrategias de seguridad de un paciente para el uso certero del medicamento, es realizar un análisis del paciente lo cual minimiza la subjetividad y permite tomar decisiones de máxima eficiencia que benefician en la elección de la farmacoterapia de mayor calidad y seguridad para el paciente hipertenso disminuyendo así posibles problemas relacionados con los medicamentos.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, Malas (2017) explica que considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT al iniciar un tratamiento nuevo es necesario para estimar el riesgo del fármaco y del paciente, ya que así como un medicamento puede mostrar seguridad para un paciente y ser potencialmente dañino en otro. Por esta razón los riesgos y beneficios deben de ser evaluados de manera individualizada. El mismo recomienda realizar electrocardiograma basal

antes del inicio del tratamiento con un fármaco cardiotoxico y repitiéndolo durante el tratamiento para así lograr evidencia la aparición del QT prolongado.

El motivo de la sexta pregunta corresponde al punto de vista por parte del entrevistado con respecto al seguimiento farmacológico de los pacientes: “ ¿Considera necesario realizar un seguimiento al paciente hipertenso durante la antibióticoterapia con macrólidos y quinolonas? ¿Por qué?”

Tabla 21. Punto de vista sobre el seguimiento al paciente hipertenso durante la antibióticoterapia con macrólidos y quinolonas.

<b>Profesional</b>	<b>Respuesta</b>
Médico especialista 1	<i>“Claro que es necesario, la cardiotoxicidad provocada por macrólidos y quinolonas podría ser perjudicial no solo en pacientes con hipertensión si no en otros con otro tipo de comorbilidades”</i>
Médico especialista 2	<i>“Sí, en los casos con los factores de riesgo señalados”</i>
Médico especialista 3	<i>“Claro que sí, no se debe menospreciar el uso de macrólidos y quinolonas en el paciente hipertenso, aunque la probabilidad de que se desarrolle una arritmia sea insignificativa”</i>
Médico general 1	<i>“Di si el paciente tiene una cardiopatía ya conocida como la hipertensión pienso que sí porque en el momento que me empiece a afectar el intervalo QT di me puede llevar a arritmias ventriculares verdad, entonces sí sería mejor darle un seguimiento por ahí”</i>
Médico general 2	<i>“...si es un ámbito intrahospitalario usualmente están monitorizados entonces por</i>

	<p><i>el hecho de cardiotoxicidad por prolongación del intervalo QT ya sea por macrólidos o eventualmente unas puntas torcidas con quinolonas, o sea nos daríamos cuenta porque siempre están monitorizados, igual son pacientes que se le hacen control de laboratorio cada 24-48 horas dependiendo de la condición clínica en que se encuentre..”</i></p>
--	---

Nota: Elaboración propia, (2020)

La importancia del seguimiento de una terapia farmacológica radica en que durante su proceso el profesional de salud se puede asegurar de que el paciente está cumpliendo con su tratamiento correctamente, además de ayudar al paciente sobre dudas que pueda tener durante el proceso y sobre todo lograr que el tratamiento sea completamente exitoso, ahora bien el seguimiento farmacoterapéutico ayuda a la detección de efectos adversos que pueden ser graves en los pacientes con o sin comorbilidades.

La tabla 21 muestra cómo todos los profesionales, médicos generales y especialistas concuerdan con la importancia de realizar un seguimiento del tratamiento cuando se prescriben macrólidos y quinolonas por su asociación con la prolongación del intervalo QT, se hace mención a que la cardiotoxicidad ocasionada podría llegar a ser grave en toda la población, no solo en pacientes con antecedentes de patologías cardiovasculares, allí radica la importancia de realizar un seguimientos con estos antibióticos y a su vez no menospreciar su uso.

De la misma forma, el médico general 1 recalca que los pacientes con cardiopatías asociadas como lo es la hipertensión deben de tener un seguimiento importante ya que se puede presentar una alteración del intervalo QT en cualquier momento. Además, el médico general 2 menciona, que a nivel intrahospitalario los pacientes internados permanecen en control de exámenes de laboratorio cada 24 a 48 horas y monitorizados las 24 horas del día, por esta razón si existe alguna anomalía sería sencillo de identificar ya que se demostraría por medio del electrocardiograma.

Cabe destacar, que para los profesionales que no ejercen a nivel intrahospitalario una opción de seguimiento farmacoterapéutico es consultar constantemente al paciente, hacer una serie de preguntas que aclaren la clínica que desarrolla el paciente mientras se encuentra con el tratamiento antimicrobiano, es importante mencionar que las arritmias cardíacas presentan manifestaciones clínicas como: mareos, síncope, dolor torácico o pérdida de conocimiento, de esta manera si el paciente refiere algunas de las manifestaciones antes referidas es una alerta para proceder a realizar exámenes necesarios para aprobar o descartar anomalías y, de ser necesario intervenir en la elección del tratamiento.

Castro, Faus y Valls (2010) explican, estudios publicados demuestran que los ingresos hospitalarios, consultas de emergencia y los problemas de salud son relacionados al uso de medicamentos por efectos adversos ocasionados o fallas terapéuticas. La atención y seguimiento por parte de los profesionales, tanto médicos como farmacéuticos tiene beneficios para salud de los pacientes ya que permite evaluar la calidad de la farmacoterapia e incluso intervenir en caso de un problema que esté relacionado con el tratamiento de elección.

Por último es conveniente acotar, el seguimiento farmacológico en terapias que se conoce que podrían ocasionar efectos adversos que conllevan a patologías graves como lo es el caso con los macrólidos y quinolonas, tiene gran beneficio para los pacientes, ya que si se determina a tiempo alguna alteración del intervalo QT el profesional en salud puede intervenir a tiempo y así la salud del paciente no estaría en riesgo.

Por último, la séptima pregunta para la categoría de análisis: “¿Cuál alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo utiliza usted en pacientes con hipertensión arterial?” con dicha interrogante se pretende conocer las posibles alternativas de terapia para abordar un tratamiento seguro en esta población de pacientes.

Tabla 22. Información de los profesionales acerca de una alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo en pacientes con hipertensión arterial.

<b>Profesional</b>	<b>Respuesta</b>
Médico especialista 1	<i>“Como alternativa nosotros utilizamos cefalosporinas de segunda y tercera generación y en casos más severos utilizamos carbapenems eso generalmente es bastante seguro porque la elección del tratamiento se da en conjunto con el departamento de infectología”</i>
Médico especialista 2	<i>“La sola presencia de hipertensión no indica considerar un esquema de antibiótico distinto a los usados en personas sin hipertensión”</i>
Médico especialista 3	<i>“Realmente no había pensado en eso, pero lo que puedo decir es que en caso de alteración de QT por macrólidos y quinolonas hay que buscar alternativas en el momento por salud del paciente”</i>
Médico general 1	<i>“No sé, ¿Qué se me ocurre? Es que depende del microorganismo, si es en piel o si es más adentro, depende del caso hay que individualizar al paciente. Tal vez buscar una familia que no me influya mucho en la parte cardiogénica digamos”</i>
Médico general 2	<i>“Es que todo depende del tipo de infección, porque, por ejemplo: si un paciente hipertenso tiene una faringoamigdalitis mi primera opción nunca va a ser un macrólido o una quinolona, si tengo otras opciones de tratamiento dependiendo de la infección, dependiendo del sitio anatómico prefiero usar esas otras a usar de primera entrada estas dos.”</i>

Nota: Elaboración propia, (2020)

Como se muestra anteriormente en la tabla 22, se puede observar que todos los profesionales tienen distintas perspectivas relacionadas a alternativas de prescripción con mayor seguridad para pacientes hipertensos. Sin embargo, el especialista 1 menciona que una de las alternativas utilizadas a nivel intrahospitalario son las cefalosporinas de segunda y tercera generación, si hay algún caso más severo o agudo por tratar se utilizan carbapenems, a su vez, expresa que las alternativas de tratamiento son guiadas por parte del departamento de infectología del hospital, lo cual les da mucha seguridad a los profesionales en salud con respecto en la elección de tratamiento para los pacientes.

En relación con los dos especialistas restantes, el especialista 2 no considera necesario un esquema de antibiótico terapia en pacientes hipertensos y el especialista 3 no tiene contemplado alternativas de prescripción más seguras, sin embargo recalca la importancia de buscar alternativa por el bien de la salud del paciente por tratar. En relación con los médicos generales, los mismos concuerdan que la elección de un antibiótico depende completamente del microorganismo que se va a tratar y el sitio en donde se va a tratar. El médico general 1, hace mención a la búsqueda de alguna familia de antibiótico con menos influencia en la parte cardiogénica.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Para finalizar el presente trabajo de investigación, en este capítulo se enunciarán las conclusiones y recomendaciones más sobresalientes adquiridas durante el desarrollo del análisis según los objetivos específicos descritos anteriormente.

### **Conclusiones**

#### **Objetivo 1**

Los macrólidos y quinolonas se catalogan como antibióticos con capacidad de generar cardiotoxicidad, causando prolongación del intervalo QT y a su vez arritmias ventriculares.

Los pacientes con comorbilidades a nivel cardiovascular como lo es la hipertensión arterial presentan mayor probabilidad de desarrollar arritmias inducidas por la prolongación del intervalo QT asociado al uso de macrólidos y quinolonas.

#### **Objetivo 2**

La cardiotoxicidad inducida por los fármacos de la familia macrólidos y quinolonas se asocian a una prolongación del intervalo QT  $\geq 500$  ms.

La diferencias de prologación del intervalo QT se individualizan con respecto a los eventos cardíacos asociados con los fármacos de cada familia de antibióticos macrólidos y quinolonas.

Los macrólidos, siendo azitromicina y eritromicina se asocian a mayor incidencia de eventos cardiovasculares por prolongación del intervalo QT como arritmias cardíacas en comparación con la familia de quinolonas.

Las quinolonas, moxifloxacino es el antibiótico de dicha familia con menor riesgo de ocasionar eventos cardiovasculares por prolongación del intervalo QT en comparación con levofloxacino que presenta mayor riesgo.

### **Objetivo 3**

Los médicos generales y especialistas consideran que la antibiótico terapia con macrólidos y quinolonas son una alternativa segura de prescripción para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes hipertensos.

Además de esto, los mismos, en su trayectoria como profesionales de la salud, no han presenciado alteración del intervalo QT y a su vez arritmias inducidas por antibióticos macrólidos y quinolonas.

Los profesionales en salud no se encuentran actualizados sobre la alteración del intervalo QT y el riesgo asociado de arritmias cardíacas.

La falta de conocimiento acerca de los efectos adversos ocasionados por los macrólidos y quinolonas es perjudicial para la salud de los pacientes ya que podría incrementar el desarrollo de patologías crónicas.

### **Conclusión general**

Los macrólidos se asocian con mayor riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT, siendo azitromicina el responsable de dichos evento cardiovasculares.

### **Recomendaciones**

Se incentiva a futuros investigadores de la carrera de farmacia a realizar el estudio de alteración del intervalo QT inducida por otra familia de medicamentos e incluso de antibióticos.

Se invita a realizar futuras investigaciones relacionadas con antibióticos que demuestren seguridad en la salud de los pacientes con antecedentes de patologías cardíacas.

Los médicos generales deben actualizarse sobre la cardiotoxicidad por macrólidos y quinolonas ya que la medicina general es la atención primaria para muchas de las infecciones tratadas con esta familia de antibióticos.

Los médicos generales y especialistas deben analizar el historial clínico del paciente, tomando en cuenta las comorbilidades que presente para determinar la mejor elección de prescripción de antibiótico.

Los médicos generales y especialistas deben de trabajar junto con los farmacéuticos para realizar un seguimiento farmacoterapéutico en pacientes cardiopatas e intervenir en la terapéutica en caso de ser necesario.

Los profesionales en salud deben de estar actualizados con las alertas de seguridad de los medicamentos realizadas por las entidades correspondientes.

## REFERENCIAS

- Abo-Salem, E., Fowler, J. C., Attari, M., Cox, C. D., Perez, A., Panikkath, R., & Nugent, K. (2014). Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. *Cardiovascular therapeutics*, 32(1), 19-25.
- Alí. A., Romero, Prada, L. P., Rincón, E., & Hernández, A. (2020). Eventos cardiovasculares relacionados con el uso de macrólidos en una unidad de cuidado intensivo. *Acta Médica Colombiana*, 45(2).
- Alfonzo, J. P., Castillo, I., Delgado, A., & Alban, P. (2017). Criterios y actitudes de grupos de médicos sobre la hipertensión sistólica aislada. *Revista Cubana de Medicina*, 56(2), 97-108.
- Alexandro, G. V., Yadira, G. D., Midiala, L. V., Idania, P. S., & Jorge Ariel, T. R. (2020, May). FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL. In I Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas de Granma.
- Arceo, J. Á. P. Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación.
- Álvarez, D. A., Garza, G. S., & Vázquez, R. (2015). Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Revista chilena de infectología*, 32(5), 499-504.
- Alvo, A., Téllez, V., Sedano, C., & Fica, A. (2016). Conceptos básicos para el uso racional de antibióticos en otorrinolaringología. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 76(1), 136-147.
- Akturk, G., & Kalkan, S. (2019). Drug-Induced QT Interval Prolongation: Mechanisms, Risk Factors, Genetics and Clinical Management. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*, 3(3), 193-199.
- Barrett K.E., & Barman S.M., & Boitano S, & Brooks H.L.(Eds.). *Fisiología cardiovascular* (2016). Ganong. Fisiología médica, 25e. McGraw-Hill.

- Bello, A. (2020). Cardiotoxicidad inducida por fármacos: (síndrome de qt prolongado producido por fármacos con potencial arritmogénico). *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, 29(1).
- Bonaldo, G., Andriani, L. A., D'Annibali, O., Motola, D., & Vaccheri, A. (2019). Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 28(11), 1457-1463.
- Calderín, A. D., Fleites, A & Galán, L. (2017). Acción inotrópico negativa y prolongación del intervalo QT por azitromicina. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, 23(4), 489-498.
- Castro, S., Valls, L. T., & Faus, M. J. (2010). Revisión sistemática sobre la implantación y la evaluación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados. *Farmacia Hospitalaria*, 34(3), 106-124.
- Calvo, J., & Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(1), 44-52.
- Cairol, A., Morún, W., Loaiza, F., y Segura, E. (2020). Estudio observacional de la relación entre el intervalo QT, la frecuencia cardiaca y su variabilidad mediante un modelo estadístico. Universidad Iberoamericana (UNIBE).
- Carreras, F., Castellanos, R., Perozo, R., & Ramírez L. R. (2015). Síndrome del QT largo y muerte súbita cardiovascular. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 19(3), 279-287.
- Celaya, M. C., & Martínez, J. (2013). Medicamentos y prolongación del intervalo QT. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*, 21(1), 4-6.

- Charles, L., Triscott, J., & Dobbs, B. (2017). Secondary hypertension: discovering the underlying cause. *American family physician*, 96(7), 453-461.
- Chávez, E. (2014). The QT interval, its origin and importance of the knowledge of formulas for its measurement in different clinical circumstances. *CorSalud*, 6(1).
- Chávez, E. & Carmona, R. (2012). Riesgo de arritmias e hipertensión arterial. *CorSalud*, 4(2), 130-135.
- Choi, Y., Lim, H. S., Chung, D., Choi, J. G., & Yoon, D. (2018). Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *BioMed research international*, 2018.
- Correia, S., Poeta, P., Hébraud, M., Capelo, J. L., & Igrejas, G. (2017). Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand?. *Journal of medical microbiology*, 66(5), 551-559.
- Cornett, E., Novitch, M. B., Kaye, A. D., Pann, C. A., Bangalore, H. S., Allred, G., ... & Kaye, A. M. (2017). Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgraduate medicine*, 129(7), 715-724.
- Consejo General De Colegios Oficiales De Farmacéuticos. (2010). EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LA SEGURIDAD DEL PACIENTE. Obtenido de: [https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/Documentos-Publica/2010\\_Informe\\_Tecnico\\_Seguridad\\_del\\_paciente.pdf](https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/Documentos-Publica/2010_Informe_Tecnico_Seguridad_del_paciente.pdf)
- Delpón E, & Tamargo, J. (2016). *Electrofisiología cardíaca*. Fernández-Tresguerres J.A., & Ruiz C, & Cachofeiro V, & Cardinali D.P., & Escriche E, & Gil-Lozaga P.E., & Juliá V, & Teruel F, & Pardo M, & Menéndez J(Eds.), *Fisiología humana*, 4e. McGraw-Hill.
- Di Girolamo., G, Keller, G.A. (2012). Capítulo 6: Reacciones Adversas Cardiovasculares.

- Donato, M y Gelpi, R. (2010). Fisiopatología cardiovascular. Bases racionales para la terapéutica (1ª ed.). Rosario Corpus Libros Médicos y Científicos.
- Drake, R., Mitchell, A y Wayne, A. V. (2010). Gray. Anatomía para estudiantes. Elsevier Elibrary Student consult. (2 ed.)
- Etchegoyen, C. V., Keller, G. A., Mrad, S., Cheng, S., & Di Girolamo, G. (2017). Drug-induced QT interval prolongation in the intensive care unit. *Current clinical pharmacology*, 12(4), 210-222.
- Escobar, C. C., Calderón, M. A., & Barrios, A. V. (2006). Prevención de la fibrilación auricular en el paciente hipertenso. *Revista Costarricense de Cardiología*, 8(2), 25-30.
- Fauci, A.S., Hauser, S, L., Jameson, J.L., Kasper, D.L., Longo, D.L y Loscalzo, J. (2018). Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e. McGraw-Hill.
- Fernández, C. (2015). Medicamentos y prolongación del intervalo QT. Centro de Información de Medicamentos Servicio de Farmacia Hospital San Juan de Dios.
- Fox, S. I. (2014). Fisiología humana: Stuart Ira Fox (13a. ed.). México D.F.: McGraw-Hill.
- Food and Drug Administration. [FDA]. (2013). Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: La azitromicina (Zitromax o Zmax) y el riesgo de ritmo cardiaco potencialmente mortal. Obtenido de: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-azithromycin-zithromax-or-zmax-and-risk-potentially-fatal-heart>
- Gamboa, R., & Rospigliosi, A. (2010). Más allá de la hipertensión arterial. *Acta médica peruana*, 27(1), 45-52.

- García, V. A., Gamboa, D. Y., Lugo, V. M., Pérez, S. I., & Triana, R. J. A (2020). FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL. In I Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas de Granma.
- García, L., Couto, D., Rodríguez, J. A., García, A., Abugattás, J. P., & Castro, A. (2012). Una extraña etiología para el QT largo. *Revista Española de Cardiología*, 65(5), 486-488.
- García, E. G., Gómez, F. G., Pion, M. G., & Alonso-Colmenares, M. G. (2015). Arritmias cardiacas en Urgencias. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(87), 5175-5184.
- García-Porrero, J. y Hurlé, J. ANATOMÍA HUMANA. 2005
- Ginzo, C. A. D. (2015). Intervalo QTc prolongado en pacientes adultos. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 2(2), 9-22.
- González, J. P. (2016). OPTIMIZANDO LA MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA CONSULTA. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 14(3), 179-186.
- Grossman, S., & CM, P. (2014). *Porth Fisiopatología: Alteraciones de la salud*. EU: Lippincott Williams & Wilkins.
- Guzmán, F., & Arias, C. A. (2012). La historia clínica: elemento fundamental del acto médico. *Revista colombiana de cirugía*, 27(1), 15-24.
- Hernández, M. J. A., Díaz, A. D. M., & Menacho, D. M. (2015). Patient safety: prescription of drugs that prolong the QT interval. *Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 39(5), 227-239.

- Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (2014). Metodología de la investigación: Roberto Hernández Sampieri, Carlos Fernández Collado y Pilar Baptista Lucio (6a.) México D.F.: McGraw-Hill.
- Hancox, J. C., Hasnain, M., Vieweg, W. V. R., Gysel, M., Methot, M., & Baranchuk, A. (2014). Erythromycin, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: case reports, major risk factors and illness severity. *Therapeutic advances in infectious disease*, 2(2), 47-59.
- Hilal-Dandan R, & Brunton L.L.(Eds.), (2015). Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e. McGraw-Hill.
- Hall, J. E. (2011). Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. Elsevier Health Sciences.
- Höcht, C., Opezzo, J. A., & Taira, C. (2004). Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo. *Rev Argent Cardiol*, 72, 474-80.
- Isbister, G. K., & Page, C. B. (2013). Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *British journal of clinical pharmacology*, 76(1), 48-57.
- Katzung, B. G., Masters, B. S., y Trevor, A. J. (2013). Farmacología básica y clínica (12a. ed.). México: McGraw-Hill.
- Keller, G., Alvarez, P., Ponte, M., Belloso, W., Bagnes, C., Sparanochia, C., González, C., Villa, C & Di Girolamo, G. (2016). Drug-induced QTc interval prolongation: A multicenter study to detect drugs and clinical factors involved in everyday practice. *Current drug safety*, 11(1), 86-98.
- Levitzky, M y Raff, H. (2013). FISIOLOGÍA MÉDICA. Un enfoque por aparatos y sistemas.

- Liu, X., Ma, J., Huang, L., Zhu, W., Yuan, P., Wan, R., & Hong, K. (2017). Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96(44).
- Lip, G. Y., Coca, A., Kahan, T., Boriani, G., Manolis, A. S., Olsen, M. H., ... & de Oliveira Figueiredo, M. J. (2017). Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Ep Europace*, 19(6), 891-911.
- Martini, F., Timmons, M. y Tallitsch, R. (2009). *Anatomía Humana*. Pearson Educación, Sexta Edición.
- Márquez, M. F. (2012). El síndrome de QT largo: una breve revisión del diagnóstico electrocardiográfico incluyendo la prueba de Viskin. *Archivos de cardiología de México*, 82(3), 243-247.
- Malas, Antonio. (2017). Fármacos que prolongan el intervalo QT. *Boletín Terapéutico Andaluz* <http://dx.doi.org/10.11119/BTA2017-32-02>
- Medeiros, F., Pereira, E., Martins, R. R., & Gouveia, G. (2018). QTc interval prolongation in critically ill patients: Prevalence, risk factors and associated medications. *PLoS One*, 13(6), e0199028.
- Montané, E., & Santesmases, J. (2020). Reacciones adversas a medicamentos. *Medicina Clínica*, 154(5), 178-184.
- Montero, L., y Quesada, M. (2009). Síndrome de QT largo. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*.

- Mortensen, E. M., Halm, E. A., Pugh, M. J., Copeland, L. A., Metersky, M., Fine, M. J., Johnson, C.S., Frei, C.R., Downs, J, R., Anzueto, A & Restrepo, M. I. (2014). Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *Jama*, 311(21), 2199-2208.
- Monteforte, N., Napolitano, C., & Priori, S. G. (2012). Genética y arritmias: aplicaciones diagnósticas y pronósticas. *Revista Española de Cardiología*, 65(3), 278-286.
- Núñez, M. H. (2017). Seguridad del uso de Quinolonas en el Adulto Mayor. *Revista Argentina de Gerontología y Geriátría*, 31(3).
- Nachimuthu, S., Assar, M. D., & Schussler, J. M. (2012). Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Therapeutic advances in drug safety*, 3(5), 241-253.
- Orta, I., Jiménez, G., Broche, L., & García, A. (2013). Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 29(4), 312- 327.
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2015). Preguntas y respuestas sobre la hipertensión. <https://www.who.int/features/qa/82/es/>
- Palavecino, C. M. (2014). Toxicidad antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia: prevención y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(3), 445-456.
- Pham, T. D., Ziora, Z. M., & Blaskovich, M. A. (2019). Quinolone antibiotics. *Medchemcomm*, 10(10), 1719-1739.
- Polgreen, L. A., Riedle, B. N., Cavanaugh, J. E., Girotra, S., London, B., Schroeder, M. C., & Polgreen, P. M. (2018). Estimated cardiac risk associated with macrolides and fluoroquinolones decreases substantially when adjusting for patient characteristics and comorbidities. *Journal of the American Heart Association*, 7(9), e008074.

- Porta, L., Lee, M. T. G., Hsu, W. T., Hsu, T. C., Tsai, T. Y., & Lee, C. C. (2019). Fluoroquinolone use and serious arrhythmias: a nationwide case-crossover study. *Resuscitation*, 139, 262-268.
- Postma, D. F., Spitoni, C., Van Werkhoven, C. H., Van Elden, L. J., Oosterheert, J. J., & Bonten, M. J. (2019). Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. *BMC infectious diseases*, 19(1), 17.
- Pró, E. A. (2014). *Anatomía clínica*. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Rao, G. A., Mann, J. R., Shoaibi, A., Bennett, C. L., Nahhas, G., Sutton, S. S., ... & Strayer, S. M. (2014). Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *The Annals of Family Medicine*, 12(2), 121-127.
- Richard, L. Drake., A. Wayne, Vogl y A.W.M. Mitchel. (2010). *Anatomía GRAY*. Segunda Edición.
- Rubin, S., Cremer, A., Boulestreau, R., Rigotherier, C., Kuntz, S., & Gosse, P. (2019). Malignant hypertension: diagnosis, treatment and prognosis with experience from the Bordeaux cohort. *Journal of hypertension*, 37(2), 316-324.
- Rocha, M. T., Morales, S. D., Hartman, I., Schmidt, M., Servín, R., & Dos Santos, L. (2018). Eventos adversos asociados al uso de los antibióticos claritromicina y azitromicina. *Revista de la Facultad de Odontología*, 11(1), 7-15.
- Rao, G. A., Mann, J. R., Shoaibi, A., Lee, C., Nahhas, G., Sutton, S. S., Jacob, S. & Strayer, S. M. (2014). Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *The Annals of Family Medicine*, 12(2), 121-127.

- Ray, W. A., Murray, K. T., Hall, K., Arbogast, P. G., & Stein, C. M. (2012). Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New England Journal of Medicine*, 366(20), 1881-1890.
- Rodríguez, C. y Obrador, G. (2013) *Antibióticos fluoroquinolonas, quinolonas y antisépticos urinarios*. Fichero Farmacológico. McGraw-Hill.
- Rodríguez, M., Ribes, F.R., & Quiles, J. (2018). Medicamentos que afectan al intervalo QT. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 25(5), 302-307.
- Rodríguez, D., del Val Martín, D., & Zamorano, J. L. (2017). Arritmias. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(38), 2263-2266.
- Rosas, E. A., & Ayala, G. G. (2014). *Fisiología cardiovascular, renal y respiratoria*. Editorial El Manual Moderno.
- Rosas, E.A. (2010). *Exploración Cardiovascular. Bases fisiopatológicas*. Manual moderno.
- Rosales Sánchez, Juan J. (2015). Percepción y Experiencia. *EPISTEME*, 35(2), 21-36. Recuperado en 26 de junio de 2020, de [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-43242015000200002&lng=es&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-43242015000200002&lng=es&tlng=es).
- Roy, T., Giménez, R. P., Cardozo, L. C. G., Vera, L. M. N., Sosa, M. C. S., Maciel, V. B. A., ... & Benítez, M. D. D. (2020). Intervalo QTc prolongado en pacientes de Clínica Médica: estudio multicéntrico. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 10-19.
- Salazar, P. M., Rotta, A., & Otiniano, F. (2016). Hipertensión en el adulto mayor. *Revista Médica Herediana*, 27(1), 60-66.

- Sánchez, A. G., Bobadilla, M. E., Dimas, B., Gómez, M., & González, G. (2016). Enfermedad cardiovascular: primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel. *Rev Mex Cardio*, 27(s3), 98-102.
- Salimi, A., Eybagi, S., Seydi, E., Naserzadeh, P., Kazerouni, N. P., & Pourahmad, J. (2016). Toxicity of macrolide antibiotics on isolated heart mitochondria: a justification for their cardiotoxic adverse effect. *Xenobiotica*, 46(1), 82-93.
- Saladin, K. S. (2013). *Anatomía y fisiología: La unidad entre forma y función* / Kenneth S. Saladin (6a. ed. --.). México D.F.: McGraw-Hill.
- Schwartz, P. J., & Woosley, R. L. (2016). Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(13), 1639-1650.
- Selzer, A., & WRAY, H. W. (1964). Quinidine syncope: paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*, 30(1), 17.
- Vásquez, Ó., Ignorosa, K. R., Campos, T., & Mier, M. M. (2014). Síndrome de QT largo. Perspectiva de prevención en el manejo de medicamentos en infectología. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 27(110), 529-531.
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., ... & Wainford, R. D. (2020). 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334-1357.
- Vandael, E., Vandenberg, B., Vandenberghe, J., Spriet, I., Willems, R., & Foulon, V. (2017). Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study. *International journal of clinical pharmacy*, 39(2), 424-432.
- Wagner, P. (2018). Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(2), 175-184.

Trac, M. H., McArthur, E., Jandoc, R., Dixon, S. N., Nash, D. M., Hackam, D. G., & Garg, A. X. (2016). Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults. *Cmaj*, 188(7), E120-E129

Zubieta O, G., González, C. A., Cartagena, ., E. J., Peña, V. I., Garzón M, J., & Robledo, F. (2016). Uso de antibióticos preoperatorios y postoperatorios en el departamento de cirugía general de un hospital privado y comparación con las guías actuales de manejo antimicrobiano. *Acta médica grupo Ángeles*, 14(1), 12-18.

## ANEXOS

**Anexo 1. Entrevista sobre la percepción de de los médicos generales y especialistas sobre el uso de la terapia farmacológica con macrólidos y quinolonas y además una alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo en pacientes con hipertensión arterial.**

### **Guía de preguntas**

1. Respecto a la terapia con antibióticos ¿Cuál es su opinión respecto al uso de macrólidos y quinolonas en el tratamiento de infecciones bacterianas?
2. ¿Considera usted que el uso de antibióticos macrólidos y quinolonas es una alternativa segura en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial? ¿Por qué?
3. ¿Cuál es su opinión sobre la cardiotoxicidad asociada al uso de macrólidos y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT?
4. ¿Cuál es su opinión sobre la cardiotoxicidad asociada al uso de quinolonas y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT?

5. ¿Qué estudios le realiza a un paciente hipertenso previo a la prescripción de antibióticos?
6. ¿Considera necesario realizar un seguimiento al paciente hipertenso durante la antibióticoterapia con macrólidos y quinolonas? ¿Por qué?
7. ¿Cuál alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo utiliza usted en pacientes con hipertensión arterial?

**Anexo 2. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Mauricio Salas González acerca del uso de la terapia farmacológica con macrólidos y quinolonas y además una alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo en pacientes con hipertensión arterial.**

- 1. Respecto a la terapia con antibióticos ¿Cuál es su opinión respecto al uso de macrólidos y quinolonas en el tratamiento de infecciones bacterianas?**

*“Bueno... Yo opino que no hay problema en utilizarlo siempre y cuando esté respaldado por un cultivo y una prueba de sensibilidad de antibiótico, por ejemplo, en cuidados intensivos que es donde más uso no es común iniciar desde cero con macrólidos y con quinolonas de hecho, los utilizamos como segunda o tercera línea y siempre respaldados por una prueba de sensibilidad antibiótica y un cultivo, pero si están indicados no hay problema.”*

- 2. ¿Considera usted que el uso de antibióticos macrólidos y quinolonas es una alternativa segura en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial? ¿Por qué?**

*“Sí, en mi experiencia sí lo considero seguro porque generalmente es peor la infección no tratada que una crisis hipertensiva entonces, en mi contexto donde yo tengo los pacientes monitorizados continuamente digamos, si estamos hablando de un paciente hipertenso la contraindicación para el uso de un medicamento sería una crisis hipertensiva claramente pero, en este caso nosotros tenemos monitorizada la presión arterial de forma continúa y si se eleva más allá de los rangos considerados nosotros utilizaríamos algún otro medicamento para bajar la presión y dejar de dar el*

*antibiótico. Hipotéticamente verdad, pero, muy difícilmente un paciente va a hacer una crisis hipertensiva por solo el antibiótico, es más la infección es la que detone la crisis.”*

**3. ¿Cuál es su opinión sobre la cardiotoxicidad asociada al uso de macrólidos y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT?**

*“Bueno, yo honestamente nunca he visto ninguna, sí hemos utilizado antibióticos de amplio espectro de diferentes familias de antibióticos en esquemas altamente prolongados verdad por 12-14 días y como que uno pueda achacarle una arritmia específica al antibiótico pues no lo he visto y los casos que he visto de arritmias letales y que amenazan la vida que he visto generalmente tienen otra explicación.”*

**4. ¿Cuál es su opinión sobre la cardiotoxicidad asociada al uso de quinolonas y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT?**

*“Sería básicamente la misma respuesta anterior, claro uno cuando los usa tiene esa consideración, quizá si el paciente es cardíopata previo tiene un bloqueo de rama o algo así uno busca adecuar la dosis, pero no que yo haya visto una arritmia achacada al antibiótico.”*

**5. ¿Qué estudios le realiza a un paciente hipertenso previo a la prescripción de antibióticos?**

*“Bueno, primero el examen físico y la historia clínica verdad... Que es como en lo que uno se da una idea y se orienta y de base, así como para todos por lo menos lo que tenemos en cuidado crítico son exámenes de laboratorios completos pruebas de función hepática y renal, electrolitos y tiempos de coagulación y después se le envía una placa, una radiografía de tórax. Básicamente eso es lo que uno hace de rutina y después de eso si uno lo que quiere es justificar el uso de equis o ye antibiótico como le decía es la prueba de sensibilidad de antibiótico y un cultivo es lo que uno les pide. Si uno tiene un paciente con datos de infección ya sea fiebre, que esté hipotenso, leucocitosis y sospecha que tiene una infección severa uno empieza con una cobertura empírica que casi nunca explica ni macrólidos ni quinolonas, pero para eso se toman los cultivos y después se empieza la terapia empírica o sea, cuando uno tiene el cultivo ya lo adecua si se necesita un macrólido o una quinolona que levofloxacin es lo que generalmente usamos pues será respaldado con la prueba de sensibilidad.”*

6. **¿Considera necesario realizar un seguimiento al paciente hipertenso durante la antibióticoterapia con macrólidos y quinolonas? ¿Por qué?**
7. **¿Cuál alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo utiliza usted en pacientes con hipertensión arterial?**

*“Como alternativa nosotros utilizamos cefalosporinas de segunda y tercera generación y en casos más severos utilizamos carbapenems eso generalmente es bastante seguro porque la elección del tratamiento se da en conjunto con el departamento de infectología entonces ellos casi siempre respaldan o dan recomendaciones entonces en general a los pacientes les va muy bien y el uso de antibióticos es muy seguro porque se piensa bastante y no se usan indiscriminadamente.”*

**Anexo 3. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Oswaldo Gutiérrez Sotelo acerca del uso de la terapia farmacológica con macrólidos y quinolonas y además una alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo en pacientes con hipertensión arterial.**

1. **Respecto a la terapia con antibióticos ¿Cuál es su opinión respecto al uso de macrólidos y quinolonas en el tratamiento de infecciones bacterianas?**

*“Son efectivos y seguros, en general. Se sobre utilizan”*

2. **¿Considera usted que el uso de antibióticos macrólidos y quinolonas es una alternativa segura en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial? ¿Por qué?**

*“En general, sí es una alternativa segura. No producen alteraciones en la presión arterial ni cardiotoxicidad”*

3. **¿Cuál es su opinión sobre la cardiotoxicidad asociada al uso de macrólidos y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT?**

*“Es un riesgo que debe considerarse en personas con antecedente de QT prolongado, muerte súbita en familiares o cardiopatías (isquémica, hipertrófica)”*

4. **¿Cuál es su opinión sobre la cardiotoxicidad asociada al uso de quinolonas y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT?**

*“Es un riesgo que también debe considerarse, pero menor que en el caso de los macrólidos (y entre estos existen diferencias)”*

5. **¿Qué estudios le realiza a un paciente hipertenso previo a la prescripción de antibióticos?**

*“No se realiza ningún estudio para este fin, más allá de lo habitual para un paciente hipertenso”*

6. **¿Considera necesario realizar un seguimiento al paciente hipertenso durante la antibióticoterapia con macrólidos y quinolonas? ¿Por qué?**

*“Sí, en los casos con los factores de riesgo señalados. Deben recopilarse los datos mencionados en la historia clínica de todo paciente hipertenso: antecedentes familiares de QT prolongado o de muerte súbita cardíaca; prolongación del intervalo QT por otros fármacos; presencia de otras cardiopatías que cursan con intervalo QT prolongado; cardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertrófica u otras.”*

7. **¿Cuál alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo utiliza usted en pacientes con hipertensión arterial?**

*“La sola presencia de hipertensión no indica considerar un esquema antibiótico distintos a los usados en personas sin hipertensión”*

**Anexo 4. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Thomas Meoño acerca del uso de la terapia farmacológica con macrólidos y quinolonas y además una alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo en pacientes con hipertensión arterial.**

1. **Respecto a la terapia con antibióticos ¿Cuál es su opinión respecto al uso de macrólidos y quinolonas en el tratamiento de infecciones bacterianas?**

*“La decisión del uso de macrólidos y quinolonas va a depender de la entidad que se esté pensando que esté causando la infección y del paciente verdad... Si ya es sensible o no o si es alérgico o no”*

2. **¿Considera usted que el uso de antibióticos macrólidos y quinolonas es una alternativa segura en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial? ¿Por qué?**

*“Pueden ser utilizados dependiendo de la patología que el paciente tenga previo y monitoreando que no tenga una afectación del QT y obviamente valorando el riesgo-beneficio dependiendo de la infección de fondo”*

**3. ¿Cuál es su opinión sobre la cardiotoxicidad asociada al uso de macrólidos y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT?**

*“La cardiotoxicidad va a depender del paciente, de los factores de riesgo que tenga, si tiene ya un trastorno hidroelectrolítico de fondo que habría que corregir, de la dosis y obviamente lo más recomendable es el monitoreo constante, ojalá con un electrocardiograma de base para ver si hay efectos cardiotóxicos o no”*

**4. ¿Cuál es su opinión sobre la cardiotoxicidad asociada al uso de quinolonas y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT?**

*“Ambas familias presentan cardiotoxicidad, incluso la FDA hace unos años realizó un comunicado de que un macrólido alteraba el riesgo cardiaco, en mi experiencia no he visto una arritmia asociada a macrólidos y quinolonas, pero uno siempre lo tiene en cuenta”*

**5. ¿Qué estudios le realiza a un paciente hipertenso previo a la prescripción de antibióticos?**

*“Pienso que con una historia clínica y exámenes de laboratorio es más que suficiente”*

**6. ¿Considera necesario realizar un seguimiento al paciente hipertenso durante la antibióticoterapia con macrólidos y quinolonas? ¿Por qué?**

*“Claro que sí, no se debe menospreciar el uso de macrólidos y quinolonas en el paciente hipertenso, aunque la probabilidad de que se desarrolle una arritmia sea insignificativa”*

**7. ¿Cuál alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo utiliza usted en pacientes con hipertensión arterial?**

*“Realmente no había pensado en eso, pero lo que puedo decir es que en caso de alteración de QT por macrólidos y quinolonas hay que buscar alternativas en el momento por salud del paciente”*

**Anexo 5. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Alejandro Ortiz Picado acerca del uso de la terapia farmacológica con macrólidos y quinolonas y además una alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo en pacientes con hipertensión arterial.**

**1. Respecto a la terapia con antibióticos ¿Cuál es su opinión respecto al uso de macrólidos y quinolonas en el tratamiento de infecciones bacterianas?**

*“Depende mucho del microorganismo a tratar, de las comorbilidades que tenga el paciente, yo pienso que puede haber mejores antibióticos con menos efectos secundarios.”*

**2. ¿Considera usted que el uso de antibióticos macrólidos y quinolonas es una alternativa segura en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial? ¿Por qué?**

*“¡Ay no sé! Ehh... Estoy como, como desactualizado, en algún momento de mi vida lo estudié así, pero ahorita no me acuerdo mucho me pusiste a estudiar ¡jaja!*

*Vamos a ver... una quinolona se usa más que todo la levofloxacin y azitromicina de macrólidos es la que más se usa, pero en grandes rasgos no hay como una contraindicación en cardiopatía ni reacciones raras, eso en la experiencia que he tenido. Entonces podría decir que son seguras igual como todo medicamento puede llegar a tener sus efectos.*

**3. ¿Cuál es su opinión sobre la cardiotoxicidad asociada al uso de macrólidos y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT?**

*“No sé... Qué te diré, no sé mucho del tema, que yo me acuerdo digamos que estuve trabajando en hospital no vi ningún caso.”*

**4. ¿Cuál es su opinión sobre la cardiotoxicidad asociada al uso de quinolonas y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT?**

*“No sé mucho del tema”*

**5. ¿Qué estudios le realiza a un paciente hipertenso previo a la prescripción de antibióticos?**

*“Díay primero, ver cómo está la presión arterial y yo tal vez le mandaría un electro a ver si no tiene una arritmia ahí rara para considerarlo y también tener un electro base por aquello de que después tenga un efecto secundario y me prolongue el intervalo QT o algo así y saber cómo está el paciente de base también”*

**6. ¿Considera necesario realizar un seguimiento al paciente hipertenso durante la antibióticoterapia con macrólidos y quinolonas? ¿Por qué?**

*“Di si el paciente tiene una cardiopatía ya conocida como la hipertensión pienso que sí porque en el momento que me empiece a afectar el intervalo QT di me puede llevar a arritmias ventriculares verdad, entonces sí sería mejor darle un seguimiento por ahí”*

**7. ¿Cuál alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo utiliza usted en pacientes con hipertensión arterial?**

*“No sé, ¿Qué se me ocurre? Es que depende del microorganismo, si es en piel o si es más adentro, depende del caso hay que individualizar al paciente. Tal vez buscar una familia que no me influya mucho en la parte cardiogénica digamos”*

**Anexo 6. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Andrés Rojas Jara acerca del uso de la terapia farmacológica con macrólidos y quinolonas y además una alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo en pacientes con hipertensión arterial.**

**1. Respecto a la terapia con antibióticos ¿Cuál es su opinión respecto al uso de macrólidos y quinolonas en el tratamiento de infecciones bacterianas?**

*“Díay sinceramente a mi criterio y es lo que hago en la práctica clínica, macrólidos y quinolonas no suelen ser mi primera línea de tratamiento a excepción de que sea alguna infección bacteriana que su tratamiento de elección sea esa pero, por ejemplo en la práctica privada sí se da mucho que se usan de manera indiscriminada los macrólidos y quinolonas para infecciones que no lo requieren lo cual podría ser peligroso por todos los efectos secundarios asociados y además de la resistencia bacteriana que se puede llegar a dar. Yo soy mucho de usar antibióticos cuando es realmente necesario y usar aquel que me ocasione menor resistencia bacteriana. Vamos a ver para ponerlo diferente, aquel que en un eventual caso por una resistencia bacteriana por infecciones a repetición yo pueda usar macrólidos y quinolonas. O sea, los uso, pero nunca son mi primera elección”*

**2. ¿Considera usted que el uso de antibióticos macrólidos y quinolonas es una alternativa segura en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial? ¿Por qué?**

*“Vamos a ver, segura en tanto no haya alguna otra comorbilidad o condición de fondo que me lo vaya a contraindicar, pero, si fuera solo por el antecedente de hipertensión*

*arterial a excepción de que ya algún paciente tenga algún tipo de daño renal crónico, no veo que esté mal. Pueden usarlo”*

**3. ¿Cuál es su opinión sobre la cardiotoxicidad asociada al uso de macrólidos y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT?**

*“Vieras que sinceramente yo nunca he visto un caso de cardiotoxicidad con macrólidos, pero obviamente uno siempre tiene cuidado, sobre todo en los pacientes que se encuentren hospitalizados si va a usar algún tipo de macrólido. Pero yo sinceramente nunca he visto un caso de cardiotoxicidad, no me declaro ignorante del tema, pero tampoco podría hablarle con autoridad u opinión al respecto.”*

**4. ¿Cuál es su opinión sobre la cardiotoxicidad asociada al uso de quinolonas y su riesgo de arritmias por alteración del intervalo QT?**

*“Vieras que estoy exactamente igual, nunca he visto un caso de cardiotoxicidad ni por macrólidos ni por quinolonas”*

**5. ¿Qué estudios le realiza a un paciente hipertenso previo a la prescripción de antibióticos?**

*“Dependiendo del antibiótico, como le decía antes lo más importante es ver cómo está el aclaramiento renal para ver si hay que hacer alguna modificación de la dosis, después... Dependiendo en algunos antibióticos que no se pueden usar en pacientes con insuficiencia hepática o con hepatopatía crónica, entonces ver la parte hepática también es súper importante... ¿Qué más? Bueno siempre hay que saber el peso del paciente para ver la dosificación dependiendo si es muy delgado, si está en algún estado de desnutrición o si es un niño.*

**6. ¿Considera necesario realizar un seguimiento al paciente hipertenso durante la antibióticoterapia con macrólidos y quinolonas? ¿Por qué?**

*“Vamos a ver... Depende del ámbito del que estemos hablando, si es un ámbito intrahospitalario usualmente están monitorizados entonces por el hecho de cardiotoxicidad por prolongación del intervalo QT ya sea por macrólidos o eventualmente unas puntas torcidas con quinolonas, o sea nos daríamos cuenta porque siempre están monitorizados, igual son pacientes que se le hacen control de laboratorio cada 24-48 horas dependiendo de la condición clínica en que se encuentre. Si se va a presentar algún otro tipo de efecto o algún otro efecto que sea raro con esas dos*

*familias, pero, siempre en el ámbito que yo me desenvuelvo siempre se les da seguimiento más que se pasa visita todos los días y viene la guardia, en cuidados intensivos se le pone una nota por turno a cada paciente, se revisa todo... Entonces sí, sí se les da seguimiento.*

**7. ¿Cuál alternativa de prescripción de antibióticos con menor riesgo utiliza usted en pacientes con hipertensión arterial?**

*“Es que todo depende del tipo de infección, porque, por ejemplo: si un paciente hipertenso tiene una faringoamigdalitis mi primera opción nunca va a ser un macrólido o una quinolona, que eventualmente podría llegar a usarse. Mi primera opción de tratamiento va a ser una penicilina o un derivado... Eh, estamos hablando que depende de la infección, como le digo en ciertas infecciones estos antibióticos pueden llegar a ser la primera línea de tratamiento y no lo voy a pensar en usarlo, pero si tengo otras opciones de tratamiento dependiendo de la infección, dependiendo del sitio anatómico prefiero usar esas otras a usar de primera entrada estas dos.*

