

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"
Servicios de Medicina Interna y Cuidados Intensivos

ARRITMIA VENTRICULAR MALIGNA TRAS EMPLEO SIMULTÁNEO DE TERFENADINA Y KETOCONAZOL

Dr. Luis Senra Armas, Dr. Nelson Aguilar Rodríguez, Dr. Emilio Buchaca Faxas, Dra. Aimé Vera Estévez y Dr. Armando Pardo Núñez

RESUMEN

Se reportó el caso de una paciente joven que presentó arritmia ventricular maligna tras empleo simultáneo de terfenadina y ketoconazol, con el objetivo de ratificar lo contraproducente de determinadas asociaciones farmacológicas. El cuadro clínico estuvo matizado por las manifestaciones cardiovasculares y las severas alteraciones electrocardiográficas. Se empleó pidolato magnésico por vía oral y monitorización electrocardiográfica continua. No fueron necesarias otras medidas para el tratamiento de la arritmia. La paciente se recuperó en un tiempo relativamente breve de estrecha observación en la Unidad de Cuidados Intensivos, fue dada de alta con una evolución satisfactoria.

Descriptores DeCS: ARRITMIA/etiología; KETOCONAZOL/contraindicaciones; TERFENADINA/contraindicaciones;KETOCONAZOL/uso terapéutico; TERFENADINA/uso terapéutico.

Millones de personas en el mundo emplean antihistamínicos para tratar procesos alérgicos diversos. No obstante, los antagonistas clásicos del receptor histaminérgico H1 no son selectivos y provocan una amplia variedad de respuestas dopaminérgicas, colinérgicas y serotoninérgicas, lo que sumado a su facilidad para penetrar la barrera hematoencefálica, conduce a notables efectos adversos, principalmente neurológicos.

Los miembros de la segunda generación de estos fármacos, a pesar de poseer una eficacia terapéutica comparable a la de sus antecesores, al tener una mayor especificidad por el receptor y penetrar en muy baja cuantía el sistema nervioso cen-

tral, no provocaban reacciones indeseables, lo cual los hizo ganar tempranamente en popularidad entre médicos y pacientes.¹

La terfenadina, miembro de este último grupo, se metaboliza al nivel hepático² por el citocromo P-450-3A para formar azacyclonol y alcohol de terfenadina, éste es subsecuentemente metabolizado a azacyclonol y ácido de terfenadina,³ esta biotransformación es ampliamente inhibida por antibióticos macrólidos y antifúngicos azólicos.⁴

El caso que presentamos a continuación fue admitido en nuestra institución tras cuadro sincopal autolimitado, se detectó arritmia ventricular compleja asociada a notable prolongación del intervalo

Q-T por el empleo concomitante de terfenadina y ketoconazol. Con esta presentación damos a conocer un caso ocurrido en nuestro país como resultado de esta inadecuada asociación farmacológica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 32 años de edad, del sexo femenino, de la raza blanca, con antecedentes de padecer de asma bronquial y dermatitis atópica desde la infancia. Venía cumpliendo tratamiento con terfenadina, 120 mg diarios (en dosis fraccionada cada 12 h) desde hacía 21 d y una semana antes del ingreso comenzó a emplear de modo simultáneo 100 mg diarios de ketoconazol como terapéutica por onicomicosis en varios dedos de ambos pies.

Días después comenzó a notarse irritable y el día previo al ingreso fue valorada en el servicio de urgencias de otra institución por haber sufrido un cuadro sincopal. En el momento de la admisión en el hospital se quejaba de mareos y palpitaciones.

En la exploración física se destacaban: palidez discreta de piel y mucosas. El área cardíaca impresionaba de tamaño normal, los ruidos cardíacos eran notablemente arrítmicos y de bajo tono, no se auscultaban roces ni soplos, no existía ingurgitación venosa yugular, había pulsos periféricos. La frecuencia cardíaca oscilaba entre 70 y 76 pulsaciones por minuto y la tensión arterial era de 110/60 mmHg. La frecuencia respiratoria de 18 por minuto, se encontraron muy escasos estertores roncós en el examen del aparato respiratorio. El resto de la exploración física fue considerada como normal.

Resultados de los exámenes realizados: hemoglobina 11,9 g/L, hematócrito 0,39, leucocitos $8,500 \times 10^9$, polimorfos 0,50 %, linfocitos 0,36 %, monocitos

0,01 %, eosinófilos 0,13 %, glicemia 6,0 mmol/L, sodio 136 mmol/L, potasio 4,3 mmol/L, cloro 98 mmol/L.

El electrocardiograma mostró: extrasistolia ventricular multiforme, incluso parejas y salvos. Rachas de taquicardia ventricular multiforme no sostenidas. *Torsades de pointes* (TdP) autolimitadas. Los complejos sinusales presentaban deformación de la onda T con base muy ancha y prolongación extrema del intervalo Q - T. Los extrasístoles ventriculares que estaban precedidos de complejos sinusales nacían de la rama descendente de la onda T de dicho complejo (fig).

Internamos a la paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos y la sometimos a monitoreo continuo. Le suspendimos los tratamientos previos y le administramos pidolato magnésico 2 000 mg por vía oral cada 12 h.

Tras 36 h, la paciente estaba asintomática, la arritmia había desaparecido, el intervalo Q - T recuperó sus valores normales y el electrocardiograma se consideró como normal.

Un día después, la paciente fue egresada y su estado actual continúa siendo satisfactorio.

DISCUSIÓN

Han sido perfectamente descritas las interacciones adversas severas de la asociación de terfenadina con antibióticos macrólidos y antifúngicos azólicos, lo cual puede estar en relación con inhibición de su biotransformación al nivel del hígado.⁴

La interacción farmacocinética que se produce con el ketoconazol en particular ha sido ampliamente estudiada,⁵ se ha podido comprobar que los niveles plasmáticos de terfenadina se incrementan entre 13 y

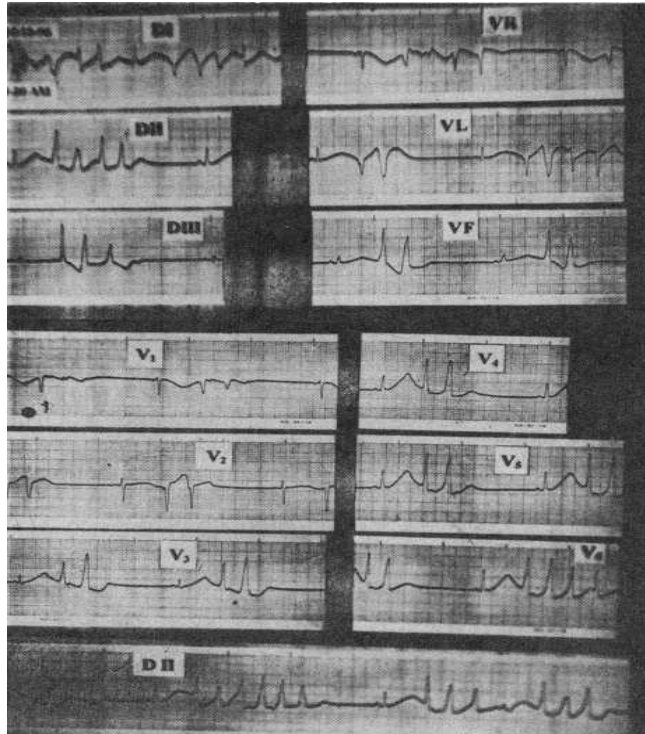


Fig. Extrasistólica ventricular multiforme que incluye parejas y salvas. Rachas de taquicardia ventricular multiforme no sostenidas, Torsa de pointes autolimitada en DI. Los complejos sinusales presentan onda T deformada, con intervalo Q - T extremadamente (0,64 seg.). Las extrasístoles ventriculares están precedidas por complejos sinusales y comienzan antes que la rama descendente de dicho complejo alcance la línea isoelectrica, lo cual sugiere que el mecanismo de producción de la arritmia pudiese estar en relación con actividad disparada, probablemente por pospotenciales tempranos.

59 veces respecto a una dosis similar administrada sin ketoconazol. Estos niveles se asocian con prolongación del intervalo Q - T corregido, lo cual explica la incidencia de arritmias ventriculares reportadas con esta coterapia.

Excluidas otras causas potenciales que pueden facilitar la aparición de arritmias cuando se emplea terfenadina como la insuficiencia hepática o los síndromes congénitos de prolongación del intervalo

Q - T, no queda lugar a duda de que el cuadro de nuestra paciente fue la consecuencia de una asociación farmacológica desafortunada.

La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos ha documentado 40 casos de disrritmias cardíacas graves y 17 muertes asociadas con el fármaco, lo que ha motivado el anuncio de la intención de prohibir la terfenadina, al considerar falli-

dos los intentos de divulgación sobre las interacciones potencialmente peligrosas, tras una amplia campaña educativa dirigida a médicos y pacientes.⁶

Aunque el mecanismo de producción de arritmias del tipo *Torsades de Pointes* no es claro, parece ser que la posdespolarización temprana y/o la dispersión de la repolarización pueden constituir factores relevantes en su iniciación.⁷

El empleo de sulfato de magnesio^{7,8} se ha reportado como una medida de elevada eficacia en la supresión de esta arritmia, a

pesar de que su desaparición no se acompaña de modificaciones significativas del intervalo Q - T y su acción se debe a la disminución que se logra sobre la dispersión de la repolarización. En el caso que reportamos se empleó pidolato magnésico por vía oral, por ser prácticamente total y rápida la penetración del catión magnésico bajo esta forma farmacológica.

Por fortuna, la evolución de la paciente fue satisfactoria y pudo ser egresada sin complicaciones.

SUMMARY

The case of a young patient who presented malignant ventricular arrhythmia after having used terfenadine and ketoconazole simultaneously was reported aimed at ratifying that certain pharmacological associations may not produce the desired effect. The clinical picture was characterized by cardiovascular manifestations and severe electrocardiographic alterations. Magnesium pidolate was orally administered and the continual electrocardiographic monitoring was used. No other measures were necessary for the treatment of arrhythmia. The patient recovered in a relatively short time of close observation at the Intensive Care Unit. She was discharged after a satisfactory evolution.

Subject headings: ARRHYTHMIA/etiology; KETOCONAZOLE/contraindications; TERFENADINE/contraindications; KETOCONAZOLE/therapeutic use; TERFENADINE/therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dubuske L.M. Clinical, comparison of histamine H1 receptor antagonist drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(6 Part 3):S307-S318.
2. Goldberg MI, Ring B, DeSante K, Cerimele B, Hatcher B, Sides G, et al. *J Clin Pharmacol* 1996;36(12):1154-60.
3. Ling KH, Leeson GA, Burmaster SD, Hook RH, Reith MK, Cheng LK. Metabolism of Terfenadine associated with CYP3A (4) activity in human hepatic microsomes. *Drug Metabol Dispos* 1995;23(6):631-6.
4. Kivisto KT, Neuvunen PJ, Klotz U. Inhibition of Terfenadine metabolism. Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. *Clin Pharmacokinet* 1994;27(1):1-5.
5. Von Moltke, Grrenblatt DJ, Duan SX, Hamatz JS, Shader IR. In vitro prediction of the terfenadine - ketoconazol pharmacokinetic interaction. *J Clin Pharmacol* 1994;34(12):1222-7.
6. Josefson D. La FDA prohibirá la terfenadina. *Br Med J* 1997;62.
7. Verduyn SC, Vos MA, vanderZande J, vanderHukst FF, Wellens HJ, Role of ionterventricular dispersion of repolarization in acquired torsade de pointes arrhythmias: reversal by magnesium. *Cardiovasc Res* 1997;34(3):453-63.
8. Perticone F, Ceravolo R, Cucurullo O, Ventura G, Iacopino S, Chello M, et al. Prolonged magnesium sulfate infusion in the treatment of ventricular tachycardia in acquired long Q - T syndrome. *Clin Drug Invest* 1997;13(5):229-36.

Recibido: 3 de noviembre de 1997. Aprobado: 8 de diciembre de 1997.

Dr. *Luis Senta Armas*. Hospital Clínicoquirúrgico «Hermanos Ameijeiras» San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.