



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

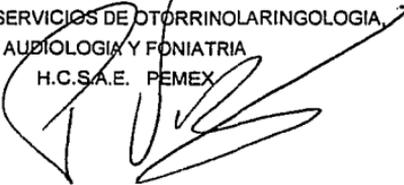
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE ACEPTACION

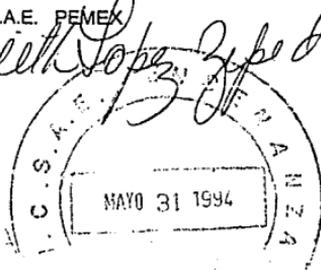

DR. J. JESUS GONZALEZ JASSO Y SILVA
DIRECTOR MEDICO
H.C.S.A.E. PEMEX

DR. PELAYO VILAR PUIG
JEFE DE LOS SERVICIOS DE OTORRINOLARINGOLOGIA,
AUDIOLOGIA Y FONIATRIA
H.C.S.A.E. PEMEX



DRA. LAURA MORENO ALTAMIRANO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION
H.C.S.A.E. PEMEX


DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
H.C.S.A.E. PEMEX



PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA

**"VALORACION ELECTROCARDIOGRAFICA DE PACIENTES
PORTADORES DE RINOPATIAS CON TRATAMIENTO
ANTIHISTAMINICO"**

AUTOR: LEON FELIPE I. GARCIA LARA
Residente de Tercer Año

TUTOR: DR. MARIO HERNANDEZ PALESTINA
Médico Adscrito al Servicio de O.R.L.

ASESOR: DR. ARTURO OREA TEJEDA
Médico Adscrito al Servicio de
Cardiología

México, D.F., Febrero de 1994.

I N D I C E

Antecedentes	1
Planteamiento del problema	9
Objetivos	10
Hipótesis	10
Metodología	11
Resultados	14
Gráficas	19
Discusión	21
Conclusiones	24
Bibliografía	26
Anexo	28

ANTECEDENTES

Las sustancias con actividad bloqueadora de histamina fueron detectadas por primera vez por Bovet en 1937 en una serie de aminas con una función de éter fenólico, descubrimiento que 20 años más tarde lo haría merecedor al Premio Nobel (1). Esta sustancia, 2-isopropil-5-metilfenoxietildietilamina, protegió a los cobayos contra varias dosis letales de histamina, antagonizó espasmos inducidos por histamina de diversos músculos lisos y, lo más importante, disminuyó los síntomas de choque anafiláctico. Aunque la droga era demasiado débil y tóxica para el uso clínico, el comienzo fué muy alentador.

Una droga más efectiva se descubrió en la dietilaminoetil-N-etilaniлина, también bastante tóxica, pero un derivado dimetilamínico preparado por Mosnier e investigado por Halpern (1942) resultó aceptable para el uso clínico. Esta sustancia, Antergan, fue la primera droga bloqueadora de la Histamina que se empleó en terapéutica. El Neo-Antergan ó maleato de pirilamina, introducido poco después, es aún hoy en día uno de los bloqueadores de histamina más específicos y efectivos de esta categoría. Para fines de la década de los años 40's, existían ya diversos medicamentos con acción importante para bloquear los efectos producidos por la histamina, determinándose también por esta época, la presencia de dos tipos de receptores y, asimismo, acciones diversas en el organismo. Los receptores tipo H₁ se encuentran localizados en mastocitos, basófilos y a nivel de sistema nervioso central, mientras que los H₂ se encuentran en el tubo digestivo interviniendo en la secreción gástrica (2).

La histamina es uno de los mediadores químicos más importantes en la producción de la respuesta alérgica inmediata; actúa por medio de su anillo etilamínico sobre los receptores de membrana, específicamente H₁, en la mucosa respiratoria causando aumento de la permeabilidad vascular local, vasodilatación y producción

mucosa, además de estimulación neurógena que resulta en sensación pruriginosa y estornudos (1, 3).

Las drogas que bloquean los receptores de la histamina se clasifican dentro del amplio grupo de antagonistas farmacológicos, los cuales actúan ocupando receptores en la célula efectora, con exclusión de las moléculas agonistas, sin iniciar por sí mismos una respuesta; el tipo de acción que se manifiesta es de tipo competitivo y reversible (2).

La mayoría de los antihistamínicos (AH) empleados para el manejo de las enfermedades nasales actúan por medio de antagonismo H_1 ; sin embargo, recientemente se ha mencionado otro mecanismo de acción de estos fármacos, que consiste en la inhibición de la liberación de la histamina por la degranulación de las células cebadas y basófilos probablemente por estabilizar la membrana celular y también previniendo la estimulación neurógena (3).

La clasificación clásica de los AH se basa en la duración de su efecto terapéutico así como en los efectos colaterales que presentan (1, 3), siendo la siguiente:

*Etolaminas: potente antagonista H_1 con efecto sedante intenso (ejemplos: difenhidramina, clemastina)

*Etilenediaminas: el grupo más antiguo de bloqueadores histamínicos, con efecto sedante y gastrointestinal (ej. tripelamina)

*Alquilaminas: es el grupo más frecuentemente utilizado como bloqueadores H_1 en forma tradicional, con efecto sedante menor (ej: clorfeniramina, bromofeniramina)

*Piperazinas: presentan actividad bloqueadora prolongada (ej. cetirizina), otros tienen efectos antipruriginosos importantes (ej. hidroxicina) o antieméticos (ej. meclizina)

*Fenotiacinas: presentan un efecto sedante elevado, por lo que han sido utilizados para medicación preoperatoria (ej. prometacina, trimepracina)

*Piperidinas: incluye al grupo de bloqueadores más recientes, con poca acción sedante y vida media prolongada (ej. ciproheptadina, astemizol, loratadina, terfenadina)

En la práctica clínica se utilizan por periodos generalmente prolongados, desde semanas hasta meses, en forma de monoterapia o bien pueden combinarse con descongestionantes locales ó sistémicos ó inclusive esteroides.

Los antihistamínicos tienen eficacia en el tratamiento de sintomatología nasal secundaria a alergias e infecciones virales del tracto respiratorio superior como lo es el catarro común, donde su efectividad ha quedado plenamente comprobada (4, 5). La acción primaria a nivel nasal es reducir la sensación de prurito, la congestión, los estornudos y la rinorrea.

En 1984, más de 30 millones de ciudadanos en Estados Unidos tomaron AH por lo menos una vez en el transcurso de ese año. Para 1988, las ventas por estas sustancias excedieron los 500 millones de dólares y, si incluimos la combinación con descongestionantes sistémicos, rebasa los 2 billones de dólares (1).

Debido al alto grado de liposolubilidad de la mayoría de los AH, su paso a través de la barrera hematoencefálica es amplio, provocando efectos colaterales que pueden ser de estimulación, reacciones neuropsiquiátricas, periféricos y fisiológicos. La sedación por inhibición de actividad central, se manifiesta con alteraciones psicomotrices sobre todo en aquellas personas con actividades que requieren alta coordinación mental y motora (conducción de automóviles, operación de maquinaria). También pueden producir efectos anticolinérgicos dando lugar a sequedad de mucosas, palpitaciones, taquicardia, constipación y retención urinaria ó aumentar los efectos depresores de varias sustancias (alcohol, inhibidores de MAO, antidepresivos tricíclicos, tranquilizantes y narcóticos), todos ellos dependientes de la dosis y los niveles séricos (1,3,6,7).

La sedación excesiva ha sido un factor muy importante en los antihistamínicos más primitivos, por lo que el desarrollo de una variante de ellos, la terfenadina, se ha convertido en el prototipo de un reciente grupo de antihistamínicos no sedantes (2).

Los AH con efecto no sedante se caracterizan por poseer buena absorción oral (pH ácido), lipofóbicos, poca afinidad a receptores centrales H₁, metabolismo hepático, alta unión a proteínas, excreción renal o fecal. Su inicio de

acción es rápido, con vida media promedio de 24 horas, ausencia de fenómeno de tolerancia y actividad comparable con los AH clásicos (1,3).

El metabolismo de los AH no sedantes se realiza a nivel hepático, por medio del sistema enzimático del citocromo P-450, que corresponde a un grupo de hemoproteínas que son encontradas en altas cantidades en la membrana del retículo endoplásmico del hígado y que realizan la oxidación de una gran cantidad de compuestos incluyendo medicamentos, esteroides y químicos ambientales. La relación de la transformación de los esteroides, imidazoles y macrólidos en el sistema ha sido bien establecida, así como el bloqueo enzimático del metabolismo de los AH por un efecto competitivo (9,10,11).

El CP-450 puede encontrarse disminuido en su actividad sin causa aparente, ó ser inhibido por sustancias diversas, inclusive como los flavenoides que se encuentran en el jugo de uva.

TERFENADINA:

La terfenadina para el año de 1991 se encontraba dentro de la tabla de los medicamentos más utilizados en los Estados Unidos de Norteamérica, con más de 15 millones de prescripciones (6).

Cuando se administra la terfenadina a dosis de 120mg al día, existe rápida disminución de la rinorrea y los estornudos, con decremento gradual del prurito y poca acción sobre la congestión nasal, lo que ha llevado a su combinación frecuente con descongestionantes (3).

La terfenadina tiene una rápida absorción por vía oral aún en presencia de alimento en el estómago; sus niveles plasmáticos llegan al máximo una hora después de su administración. Esta droga es metabolizada en un 99% en el hígado, a través del sistema enzimático del citocromo P-450, convirtiéndola en su principal metabolito, la forma de carboxilato, por oxidación del radical butilo, el cual puede medirse en plasma y es considerado la forma activa del antihistamínico. Se excreta por orina en un 25% y por heces en un 75% dándole un margen de seguridad

en pacientes de edad avanzada y otros con algunas alteraciones renales. La vida media plasmática es de 16 a 23 horas, lo que permite que una sola administración al día mantenga niveles terapéuticos constantes (4,8,12).

El carboxilato de terfenadina se encuentra en concentraciones de 0.3 a 0.6 micromoles/litro después de dosis de 60mg dos veces al día (8). Las deficiencias en la excreción o inhibición del metabolismo incrementan en forma significativa estos valores.

Los efectos secundarios comúnmente asociados son: cefalea, insomnio, anorexia, sequedad de mucosas, palpaciones e irritabilidad, todos ellos discretamente mayores que placebo (5, 12, 13) pero que pueden presentarse en forma muy rara con la administración de una sola dosis de 60mg, generalmente asociado a hipersensibilidad, alteración hepática o uso de otros medicamentos con mismo metabolismo.

ASTEMIZOL:

Posee las propiedades farmacológicas mencionadas para la generación más reciente de AH, con la diferencia de un inicio de acción más lento, mayor acumulación en tejidos y disminución de su absorción hasta en un 60% cuando se administra con alimentos (3). Su farmacocinética es similar a la descrita para terfenadina, con un incremento en su captación y fijación tisular hasta por dos semanas, situación de valor terapéutico en padecimientos que requieren su uso en forma prolongada. Con dosis de 10mg al día, existe adecuada mejoría de sintomatología de origen alérgico hasta la primera semana de tratamiento en gran cantidad de casos. Un esquema utilizado para obtener efectividad terapéutica desde la primera dosis consistía en administrar 30mg el primer día, 20mg el segundo y posteriormente la dosis estandar de 10mg en forma prolongada, sin embargo, ha sido abandonado por el riesgo de presentar efectos secundarios graves (3).

TOXICIDAD CARDIACA:

La FDA (Administración Federal de Drogas en los estados Unidos) ha expresado su conocimiento acerca de los pocos pero crecientes reportes de arritmias ventriculares asociadas a terfenadina y astemizol (8, 14, 15). Estos antihistamínicos pueden tener efectos adversos de consideración, como lo es la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y desarrollo de arritmias cardiacas, inclusive hasta la muerte (3).

Recientemente se han publicado cartas a editores de revistas médicas en las que se pone de manifiesto los casos de pacientes que han presentado sintomatología cardiológica y alteraciones en el electrocardiograma (prolongación QT, arritmias) posterior a recibir medicación con terfenadina ó astemizol, con diversas dosis, generalmente por arriba de las terapéuticas, asociados a antecedente ó alteración actual de la función hepática ó ingesta simultánea de sustancias bloqueadores del metabolismo de los antihistamínicos (10,11,16-24).

En Junio de 1990, el Comité de Medicamentos de Alergia y Pulmonares de la FDA identificó en una revisión de los casos reportados, la similitud de los factores de riesgo en estos pacientes (insuficiencia hepática, utilización simultánea de drogas con inhibición del metabolismo hepático como el ketoconazol y los macrólidos del tipo de la eritromicina y troleandomicina, cimetidina ó estrógenos), realizando la publicación de estos hallazgos en su boletín (8, 14, 15).

La arritmia de mayor gravedad más frecuentemente encontrada corresponde a la llamada "Torsades de pointes" ó taquicardia helicoidal que consiste en un síndrome clínico de mareos, lipotimias y síncope por taquicardia ventricular polimórfica observado en pacientes con antecedentes de QT largo, secundario a factores predisponentes como ingesta de quinidina, hipocalcemia y bradicardia. La "torsada de pointes" representa la actividad ventricular caótica, no sostenida, invariablemente acompañada de síntomas graves. El signo electrocardiográfico característico consiste en complejos QRS de formas raras, rápidos, con alteración recurrente de su eje. El mecanismo parece consistir en un bloqueo de los canales de potasio alargando la fase de repolarización cardiaca, efecto similar al producido por la administración de quinidina. Otros bloqueadores de los canales de potasio son antiarrítmicos (procainamida), betabloqueadores (sotalol), hipomagnesemia,

hipotiroidismo, enfermedad coronaria y prolongación de QT hereditario o adquirido (8, 18, 25).

La quinidina es un medicamento bien conocido respecto a causar taquicardia helicoidal en 1-2 % de los pacientes que lo reciben. El mecanismo probable de daño radica en un retraso excesivo en la repolarización que induce despolarizaciones tempranas. La repolarización retardada produce prolongación marcada del QT, cambios en la morfología de la onda T y patrón de taquicardia "Twisting of the points" (cambiante) (8).

En el caso de la terfenadina, se considera que el daño es causado por el acumulo del fármaco en la circulación, y no por el de su metabolito (8).

Se han encontrado en los archivos de la FDA hasta 1991, veinticinco casos de "Torsades de pointes" asociados a Terfenadina, dos de ellos con desenlace fatal. El tiempo medio de inicio de los síntomas fué después de 10 días de tratamiento, con un rango de 1 a 900 días; 7 de los casos se presentaron con sobredosis del fármaco, algunos con intentos de autólisis; 11 casos con ingesta de otro medicamento con mismo metabolismo hepático; 6 con historia de cirrosis o abuso de alcohol, y en 3 casos no se pudo obtener algún factor de riesgo a excepción de edad mayor a 70 años. De los mismos pacientes, 9 presentaban QT largo, enfermedad cardíaca o hipokalemia al momento de la arritmia. Diecisiete pacientes tenían un registro electrocardiográfico previo, con presencia de QT alargado en 16 casos (8).

Un ejemplo de los casos reportados de taquicardia helicoidal es el de una mujer previamente sana que recibió terfenadina y ketoconazol en forma simultánea. En esta paciente y en aquellos con sobredosis, los niveles de terfenadina fueron detectados en plasma y asociados con prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, así como síncope y falla cardíaca (8). El manejo consistió en suspensión del medicamento y tratamiento específico de la arritmia, con regresión de las alteraciones generalmente en los 2 ó 3 días posteriores.

En la práctica clínica diaria usualmente no se realiza un interrogatorio y evaluación adecuada para determinar la posible toxicidad de estas sustancias, manejándose indiscriminadamente en todos grupos de edad y tipos de pacientes.

HOLTER (electrocardiografía ambulatoria)

La técnica conocida como registro electrocardiográfico tipo Holter (también denominado electrocardiografía ambulatoria o registro electrocardiográfico a largo plazo), desarrollada hace más de 30 años por Norman J. Holter, se emplea en el registro prolongado de las señales electrocardiográficas para revisión y análisis posterior (25).

La electrocardiografía de Holter es una prueba sin penetración corporal ampliamente usada para valorar diversos estados de cardiopatías. La utilidad clínica de registro consiste en su capacidad para examinar a un paciente en forma prolongada, lo que permite actividad cotidiana del individuo dentro de su ambiente. En diversos estudios se ha demostrado su mayor sensibilidad en relación a otras pruebas electrocardiográficas para detectar cardiopatías. En fechas recientes se ha visto su utilidad para revelar cambios del intervalo QT con el tiempo, ya que se conoce bien la importancia de la duración de la repolarización y la propensión a arritmias ventriculares (26).

El monitoreo ambulatorio por más de 6 a 12 horas aumenta en forma significativa la posibilidad de detectar alteraciones importantes del ritmo cardíaco (como complejos ventriculares acoplados o taquicardias ventriculares). Aún más, los registros por 24 horas permiten relacionar la sintomatología, como palpitaciones o mareos, con la presencia de trastornos del ritmo cardíaco (25,26).

El intervalo QT del electrocardiograma (obviamente medible también en Holter) representa la duración de la sístole eléctrica. Según la fórmula de Bazett, el intervalo QT normal es igual a la raíz cuadrada de la duración RR' en segundos por una constante K (0.37 para varones y niños y 0.40 para mujeres). Para mayor exactitud en la estimación del QT, debe tomarse en cuenta la frecuencia cardíaca, ya que ésta modifica en forma importante la duración del segmento, siendo entonces en QT corregido (QTc) igual a la medición obtenida del QT dividido entre la raíz cuadrada de RR', aceptando en general que un QTc mayor de 0.44 seg es anormal (25).

En estudios con voluntarios sanos, se ha demostrado la presencia de latidos prematuros ventriculares ocasionales aislados, sin significado clínico, y las arritmias ventriculares complejas son verdaderamente raras en este grupo. Se considera que la aparición de extrasístoles con frecuencia menor a 5 por hora o 30 en 7 horas no tiene relevancia patológica, a menos que se presenten en forma apareada o en corridas de taquicardia. De igual forma, las alteraciones del ritmo sinusal en relación a la respiración y el sueño, frecuentes en los pacientes jóvenes, no presentan riesgo de lesión importante. (25).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de las enfermedades nasales del tipo de las rinitis crónicas ha llevado al desarrollo de medicamentos con acción bloqueadora de la actividad vasoactiva de la histamina, los cuales, además de sus efectos terapéuticos esperados y benéficos, como todo fármaco, presentan efectos indeseables, de mayor o menor grado, que deben conocerse bien por el médico que los emplea para poder establecer medidas preventivas.

Los antihistamínicos representan uno de los grupos farmacológicos más ampliamente utilizados en todo el mundo, tanto por el médico general como por el especialista en Otorrinolaringología.

Recientemente se ha mencionado la toxicidad cardiológica de los antihistamínicos del tipo del astemizol y la terfenadina, en pacientes con riesgo para ello, sin embargo, no se cuenta con estudios acerca del comportamiento cardiológico de estas sustancias en la población clínicamente sana.

OBJETIVOS

* Evaluar el comportamiento electrocardiográfico de los pacientes sometidos a tratamiento antihistamínico prolongado continuo con terfenadina o astemizol por rinoopatía crónica en el H.C.S.A.E.

* Detectar los patrones electrocardiográficos observados en estos pacientes.

HIPOTESIS

Los pacientes previamente sanos, que reciben medicación prolongada a base de terfenadina o astemizol por rinitis crónica no presentan alteraciones electrocardiográficas de importancia..

METODOLOGIA

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO:

Prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo.

POBLACION:

1) Pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petroleos Mexicanos (HCSAE) que acudieron a la consulta de Otorrinolaringología con diagnóstico de rinitis crónica (alérgica o mixta) tratada mediante terfenadina ó astemizol en forma continua y prolongada, con valoración electrocardiográfica, funcionamiento hepático y renal previos normales.

2) Pacientes con tratamiento prolongado con terfenadina o astemizol, que acudieron a la consulta de Otorrinolaringología del HCSAE.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes menores de 50 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de rinitis crónica (alérgica o mixta) y manejo a base de terfenadina 120mg al día ó astemizol 10mg al día por un período mínimo de un mes, con estudio electrocardiográfico (EKG o Holter), química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepáticas normales.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- * Pacientes portadores de cardiopatía conocida (arritmia o no), enfermedad renal ó hepática
- * Antecedentes de hepatitis aguda reciente (menos de un año) o crónica
- * Alcoholismo crónico
- * Ingesta de dos o más antihistamínicos simultáneos
- * Uso reciente de Astemizol y terfenadina en forma alternos
- * Asociación de vasoconstrictor sistémico en la terapéutica
- * Ingesta de ketoconazol, cimetidina, eritromicina ó estrógenos
- * Embarazo y lactancia
- * Trabajadores de máquinas o choferes
- * Edad mayor a 50 años

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- * Ingesta irregular del medicamento
- * Falta de determinación de controles serológicos o electrocardiográficos

ESPECIFICACION DE VARIABLES:

- * Edad
- * Sexo
- * Medicamento
- * Duración de tratamiento
- * Medicamentos simultáneos
- * Sintomatología cardiológica
- * Pruebas de función hepática y renal
- * Electrocardiograma y/o Holter

PROCEDIMIENTO

Se procedió a realizar monitorización cardiológica (electrocardiograma y/o Holter) a aquellos pacientes que acudieron a la consulta externa del Servicio de Otorrinolaringología con diagnóstico de rinitis alérgica ó mixta y que recibieron tratamiento a base de terfenadina o astemizol.

a) Se detectaron pacientes nuevos para la administración de los medicamentos, con control electrocardiográfico, PFH y QS previos normales, ingesta farmacológica por lo menos durante un mes y control posterior con Holter. En aquellos pacientes en estudio durante varios meses se realizó su seguimiento clínico mensual.

b) En los pacientes con ingesta crónica de los medicamentos mencionados, se realizó estudio Holter inmediatamente después de la valoración inicial por parte del otorrinolaringólogo.

c) Se evaluó los estudios electrocardiográficos con ayuda de un médico especialista en Cardiología, con establecimiento del ritmo cardíaco, medición del intervalo QT y detección de cualquier alteración.

d) El grupo control fueron los mismos pacientes con base en los estudios electrocardiográficos pretratamiento.

e) La dosis de terfenadina administrada fué de 120mg al día en una sola toma con un mismo horario, ya sea matutino ó nocturno, sin depender de ayuno. La dosis de astemizol fué de 10mg al día en una sola toma, en ayuno estricto.

f) Los datos de cada paciente fueron recabados mediante el llenado de la hoja especial para el Vaciamiento de Datos (Anexo).

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio en forma inicial 44 pacientes portadores de rinopatía alérgica o mixta que acudieron a la consulta de Otorrinolaringología del HCSAE durante los meses de abril de 1993 a enero de 1994 y que fueron tratados a base de terfenadina o astemizol en forma principal, por un periodo mínimo de 30 días, ingiriendo el medicamento en forma continua.

En la evaluación inicial se estudió a pacientes que cumplieron los criterios descritos en la metodología y se les tomó muestras para pruebas serológicas de funcionamientos hepático y renal, incluyendo electrolitos, así como EKG ó Holter basal. Se indicó la medicación y se realizó seguimiento mensual.

En los casos en que un paciente acudió por primera vez a la consulta con ingesta previa del medicamento en forma crónica, se interrogó sobre sintomatología general y cardiológica y se tomó estudio Holter postratamiento.

Durante el seguimiento se excluyeron a 19 pacientes por diversos motivos (ninguno de ellos de tipo cardiológico: la ingesta irregular del antihistamínico se presentó en 5 casos; falta de cooperación para realizar estudio Holter de control (por incomodidad del paciente para portar el equipo de registro) en 3 casos; sedación con la ingesta de astemizol en 3 pacientes e inasistencia a consultas posteriores en 8 pacientes (Tabla 1).

Tabla 1. CAUSAS DE EXCLUSIÓN DE PROTOCOLO

Ingesta irregular del medicamento	5
Falta de Holter de control	3
Efectos colaterales (sedación)	3
Ausencia a citas de control	8
TOTAL	19

El estudio, por lo tanto, incluyó a 25 pacientes, 13 del sexo femenino (52%) y 12 del masculino (48%), con edades de 9 a 49 años ($x=26.36$ años). Los diagnósticos realizados en la consulta fueron rinitis alérgica en 15 casos (60%) y mixta en 10 casos (40%). Recibieron medicación con terfenadina (120mg) 17 pacientes y 8 astemizol (10mg) en dosis única diaria en forma continua, y en ayuno para el segundo grupo (Tabla 2). El cumplimiento terapéutico se aceptó de acuerdo a lo manifestado por el paciente.

En el interrogatorio dirigido a ingesta de alcohol los pacientes lo refirieron como negativo ó muy ocasional, sin haber llegado a la embriaguez en ninguna ocasión.

Los antecedentes personales patológicos de interés para el trabajo mostraron solamente un caso de hepatitis viral aguda, probablemente tipo A, durante la infancia del paciente, sin manifestaciones actuales ni alteraciones en los estudios serológicos de funcionamiento hepático realizados.

Debido a la intensidad de las manifestaciones clínicas nasales, se requirió en 16 casos (64%) agregar al tratamiento un esteroide tópico nasal (beclometasona), administrado en la mitad de los casos en forma esporádica y en la otra mitad en forma continua a dosis de 400 microgramos al día. Dos pacientes recibían medicación antiulcerosa a base de ranitidina 150mg cada 12 horas en forma intermitente, y un paciente se manejó con cromoglicato sódico local.

Los exámenes iniciales de laboratorio mostraron parámetros normales en 20 casos. Tres pacientes presentaron fosfatasa alcalina discretamente por arriba de los valores de referencia utilizados en el Hospital así como uno de ellos, glucemia en ayuno de 155mg %. Tres casos, con transaminasas con valor cercano al doble de las referencias normales, en pacientes en quienes la ingesta del medicamento era crónica al momento de la consulta, sirviendo para evaluación post-tratamiento exclusivamente.

Se tomo control electrocardiológico basal a 18 pacientes, de ellos 4 con electrocardiograma convencional y el resto con monitoreo ambulatorio tipo Holter

durante 23.06 horas en promedio, encontrando que 4 pacientes no presentaron ninguna alteración, 7 con cambios fisiológicos durante el reposo, del tipo de bradicardia sinusal o arritmia respiratoria. En siete estudios se encontró períodos limitados y aislados de taquicardia o bradicardia sinusal con extrasistoles supraventriculares o ventriculares aisladas. Los restantes 7 pacientes fueron evaluados solamente posterior al tratamiento, ya que se presentaron a la consulta de otorrinolaringología por primera vez con ingesta previa y prolongada del medicamento (Tabla 3).

Tabla 2. Valores de QTc en relación a FC

#Px	Edad	TX	Días	QTc Pretratamiento		QTc postratamiento	
				FC mínima	máxima	FC mínima	máxima
1	42	A	75	--	38	41	43
2	34	T	45	33	39	32	42
3	36	A	155	42	43	41	43
4	45	A	75	--	39	39	41
5	16	T	40	42	43	36	40
6	38	T	69	--	40	39	42
7	36	T	130	40	47	40	45
8	49	T	45	38	47	38	42
9	23	T	48	40	47	34	46
10	23	T	50	32	39	36	42
11	18	T	96	41	45	38	44
12	23	T	94	43	40	44	44
13	28	T	77	44	39	44	42
14	22	T	62	--	40	38	43
15	16	T	55	41	40	44	43
16	13	A	60	--	40	41	44
17	23	A	38	41	44	35	45
18	22	A	90	46	45	45	43
19	23	T	30	--	40	36	41
20	22	A	33	36	38	36	43
21	32	A	30	--	40	39	43
22	09	T	53	--	40	41	39
23	25	T	70	--	41	41	38
24	15	T	39	--	40	42	38
25	25	T	30	--	42	39	41

#Px = No. consecutivo del paciente. Edad en años. Tx=tratamiento administrado. A=Astemizol T=Terfenadina
Días=Total de días de tratamiento. QTc=Intervalo QT corregido. FC=Frecuencia cardiaca.

Se realizaron mediciones de los segmentos QT en dos momentos del trazo, con la frecuencia cardíaca mínima y la máxima, así como determinación del QTc según la fórmula de Bazett para cada uno de ellos. Estos valores mostraron estar 0.01-0.03 seg. mayores al valor establecido como límite normal de 0.44 seg. en 2 casos, con medición al momento de la frecuencia cardíaca mínima y 5 en la frecuencia máxima. No se observaron diferencias de importancia en relación con cada uno de los dos antihistamínicos administrados (Tabla 2).

El tiempo promedio de ingesta de terfenadina fue de 62.92 días (rango de 30-155 días) y de astemizol de 34 días (rango de 28-48 días).

Ninguno de los pacientes presentó sintomatología cardiológica relacionada al antihistamínico. Una paciente de 39 años presentó palpitaciones y opresión precordial ocasional, síntomas que había manifestado en años anteriores, con valoración cardiológica completa previa sin identificar alteraciones.

A los 25 pacientes se les efectuó estudio por medio de Holter al terminar la medicación, la cual se suspendió por mejoría del paciente, por la necesidad de combinar al antihistamínico con otro medicamento en forma sistémica ó cambiarlo, por poca efectividad. El tiempo promedio de grabación del registro eléctrico en esta ocasión fué de 23.45 horas. Se realizaron mediciones del intervalo QT, al igual que en los estudios basales, en momentos de mayor y menor frecuencia cardíaca, encontrándolos en 1 caso con QTc prolongado en 0.01seg para la frecuencia mínima y en 3 casos con 0.01-0.02 seg para la frecuencia máxima, en pacientes con anormalidades detectadas previamente (Tabla 2). No se presentaron arritmias diferentes a la taquicardia o bradicardia sinusal, así como presencia de extrasístoles tanto supraventriculares como ventriculares en forma aisladas, que previamente también se habían registrado en los estudios basales, (Tabla 3).

Una forma más objetiva y simplificada de mostrar los resultados de las mediciones del QTc se muestra en las gráficas 1 y 2, para la frecuencia cardíaca mínima y máxima respectivamente, donde los valores basales caen en una franja entre 35 y 45 milisegundos y sus controles postratamiento no tienen variación significativa.

Cabe mencionar que, en forma global, se incrementaron el número de estudios completamente normales posteriores a la medicación, es decir, pacientes con estudios iniciales con bradicardia o taquicardia sinusal, al término del medicamento, no se detectaron estas variantes normales de la frecuencia cardiaca, ó casos con extrasistolia aislada, no fueron detectados en los estudios de control. También, pacientes con estudio basal normal, manifestaron variaciones del ritmo o extrasístoles en el estudio posterior, pero todo ello dentro de variantes de normalidad.

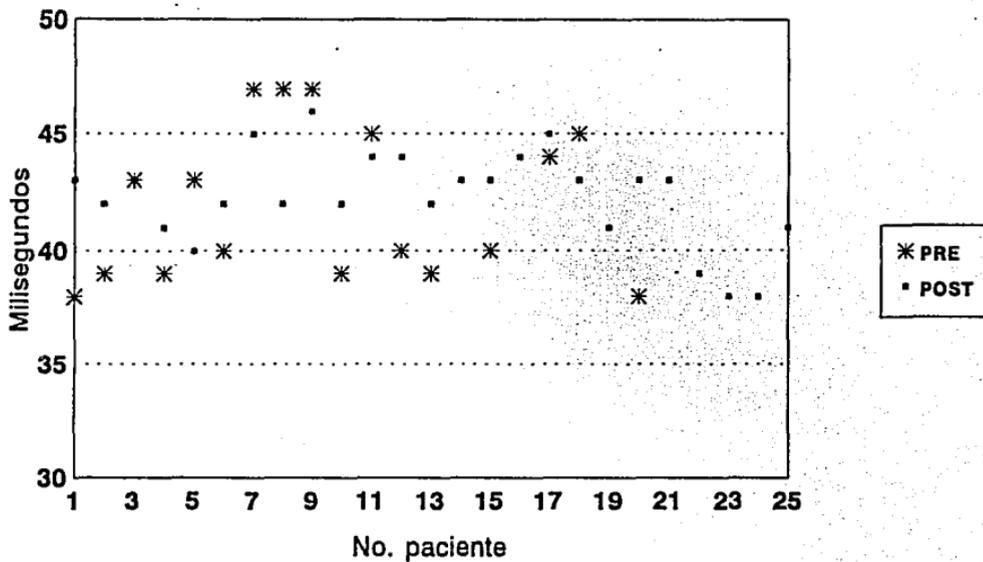
Tabla 3. Diagnósticos electrocardiográficos pre y post-tratamiento

#Paciente	Dx Pretratamiento	Dx Postratamiento
A 1	EKG normal	Taquicardia sinusal, ESV
2	Arritmia sinusal respiratoria	Normal
A 3	Normal	Arritmia sinusal
A 4	EKG Bradicardia sinusal	Bradicardia sinusal, ESV
5	Normal	Normal
6	EKG Normal	Normal
7	Normal	Taquicardia sinusal, EV
8	Bradicardia sinusal, ESV	Bradicardia sinusal
9	Bradicardia sinusal, ESV	Normal
10	Bradicardia sinusal, ESV, EV	Bradicardia sinusal
11	Taquicardia sinusal	Normal
12	Taquicardia sinusal, ESV	Normal
13	Taquicardia sinusal	Normal
14	No se realizó	Normal
15	Taquicardia sinusal	Arritmia sinusal respiratoria
A 16	No se realizó	Taquicardia sinusal
A 17	Taquicardia sinusal	Taquicardia sinusal, ESV
A 18	Taquicardia sinusal, ESV, EV	Taquicardia sinusal
19	No se realizó	Normal
A 20	Taq. sinusal, ESV, Nodal	Arritmia sinusal respiratoria
A 21	No se realizó	Normal
22	No se realizó	Normal
23	No se realizó	Normal
24	No se realizó	Taquicardia sinusal, ESV
25	EKG Bradicardia sinusal	Normal

A=Pacientes tratados con ASTEMIZOL
ESV= Extrasístoles Supraventriculares

EV=Extrasístoles Ventriculares
EKG=Electrocardiograma

GRAFICA 2. EVALUACION EKG/HOLTER
Valor de QTc en relacion a la FC maxima pre y post/tratamiento



En el estudio estadístico de las mediciones realizadas para los intervalos QTc se realizó validación por "t" de Student por separado para la frecuencia cardíaca mínima y máxima, siendo el resultado de $p = 0.62$ y $p = 0.52$ respectivamente.

DISCUSION

La prescripción de medicamentos antihistamínicos para rinitis crónicas generalmente es por tiempo prolongado, sin embargo los pacientes tienden a utilizarlo por periodos intermitentes según la intensidad de sus manifestaciones clínicas, siguiendo el tratamiento en forma de automedicación o autocontrol, lo que limitó la posibilidad de determinar con claridad la exposición al medicamento, situación que condicionó que el estudio contara con un grupo reducido de pacientes.

La edad de los pacientes incluyó 5 décadas de vida, de los 9 a los 49 años, donde la utilización de los AH para rinitis es extensamente realizada.

La exclusión de pacientes del estudio obedeció a diversas causas. Una de ellas en el grupo de astemizol se debió a que algunos pacientes abandonaron el tratamiento por el efecto sedante del fármaco, a pesar de formar parte del los AH de segunda generación con poco traspaso de la barrera hematoencefálica, con lo que el grupo quedó disminuido. Otra causa dependió directamente de la voluntad del paciente de ingerir el medicamento, esto en parte porque el grupo de pacientes que se seleccionó correspondió a aquellos que tenían la posibilidad de controlar sus síntomas con monoterapia o adición de esteroide local, es decir, con poca a moderada afección, ya que pacientes con cuadros severos requieren manejos más amplios y también pueden ser más fácilmente vulnerables para adquirir infecciones agregadas con la consiguiente administración de otros fármacos durante el estudio. Los pacientes con síntomas leves, por otro lado, tienden a no efectuar el tratamiento ordenado, ya que sin él, son capaces de llevar a cabo una vida casi normal.

En cuanto al tiempo de exposición, sabiendo que se han presentado alteraciones con pocos días de ingesta, un valor arriba de 60 días en forma continua es aceptable como medición de cronicidad, asimismo, por lo mencionado anteriormente, respecto a que los pacientes no fácilmente siguen en forma ordenada y prolongada los tratamientos.

Los trastornos del ritmo, se presentaron con similar intensidad y tipo desde los estudios basales, todos ellos dentro de variaciones aceptadas como normalidad.

La velocidad de ritmo cardíaco se vio modificada prácticamente en todos los casos por los efectos fisiológicos del reposo y sueño y, durante el día, por la actividad física, presentando periodos de bradicardia sinusal o arritmia sinusal respiratoria en la noche, y taquicardia sinusal en el día. Estos son fenómenos considerados normales en las variantes del ritmo cardíaco.

Las frecuencias cardíacas entre 50 y 60 latidos por minuto no son ominosas, y se asocian a menudo más bien a corazones sanos que a enfermos. La bradicardia sinusal entre 40 y 50 latidos por minuto en reposo no es rara en atletas o sujetos jóvenes. En el extremo opuesto, la taquicardia sinusal con frecuencias mayores a 100 latidos por minuto se presenta en diversas circunstancias "fisiológicas", como lo es la ansiedad y el ejercicio, que puede llegar a valores hasta de 180x' (27).

La presencia de extrasítoles tanto supra como ventriculares se manifestaron en forma aislada, generalmente en frecuencia de menos de 1 por hora, y detectables en la mayoría de los casos desde el estudio basal, por lo que deben considerarse como dentro de la normalidad.

La actividad ventricular ectópica simple se puede definir como latidos ventriculares prematuros que muestran una sola morfología del QRS (uniformes o unifocales), que ocurren con un patrón aislado y no repetitivo, en vez de aparearse o en salvas, y aparecen más allá de la onda T del complejo QRS precedente. En la población general son frecuentes este tipo de extrasístoles. Se observan en el 35 a 50% de los adultos jóvenes sanos durante la monitorización ambulatoria

electrocardiográfica; en los pacientes entre 40 y 60 años de edad son aún más frecuentes, y después de los 60 años, casi todos los individuos los presentan (28).

Una forma más evidente de aceptar esta "normalidad", es el hecho que pacientes con bradicardias o taquicardias sinusales y extrasístoles en el estudio basal mostraron un estudio sin alteraciones después de la ingesta del antihistamínico, y por otro lado, algunos con estudio basal normal, manifestaron los trastornos posteriormente.

La medición del intervalo QT no mostró alteraciones al realizarse en relación a la frecuencia cardíaca, es decir, un QTc, y en aquellos pacientes con mediciones en límite alto, lo presentaban desde el estudio basal. Además, la variación del QT, que desde luego depende de la frecuencia cardíaca, presenta una relación no proporcional, es decir determinadas frecuencias muestran mediciones en los valores normales, y otras en límites, lo que apoya el hecho de darle poco significado patológico, cosa que no ocurriría si en todas las frecuencias existiera anomalía.

La validación estadística con $p > 0.05$ muestra que los valores de QTc obtenidos pre y postratamiento no tienen diferencia significativa.

CONCLUSIONES

Los pacientes que requieren medicación antihistamínica por largo tiempo, principalmente los portadores de rinitis alérgicas, generalmente no ingieren el medicamento por más de 20 días en forma continua debido a poco interés por parte de ellos, no acudir por más medicamento a la Unidad Hospitalaria ó sensación temporal de mejoría, reiniciándolo después de un periodo de "descanso" de 3-4 semanas en la mayoría de los casos, lo que nos habla que el tiempo de seguimiento de los pacientes del estudio es similar al que se presenta en aquellos que lo ingieran por más tiempo pero en forma intermitente.

Los pacientes que reciben terfenadina y astemizol en forma continua durante periodos prolongados y que no tienen asociado algún padecimiento sistémico de importancia, específicamente aquellos que tienen que ver con el metabolismo de los medicamentos (hepático) y excreción (renal) no muestran síntomas cardiológicos adversos asociados y tampoco se registran alteraciones del ritmo o la conducción con la valoración de registros electrocardiográficos durante 24 horas.

En los pacientes con alteraciones hepáticas debe manejarse con las debidas precauciones por los casos aislados reportados, de igual forma se requiere valoración adecuada de la combinación de medicamentos prescritos o utilizados previamente por el paciente, sobre todo aquellos con metabolismo hepático, a fin de evitar bloqueos enzimáticos y acúmulo de sustancias tóxicas.

Debe considerarse el hecho que los AH pueden provocar reacción adversa como cualquier otro fármaco en cualquier paciente y aún en dosis mínimas, situación poco predecible por el médico.

Se considera que se requiere de mayor número de casos estudiados para hablar realmente de la ausencia de efectos cardiológicos indeseables de estas sustancias en pacientes sanos (no se ha publicado en la literatura) y que por su prácticamente nula presencia necesita de una casuística verdaderamente enorme, por

lo que los resultados presentados no son concluyentes y deberá realizarse estudios posteriores.

Lo que no se puede pasar por alto, es un minucioso interrogatorio sobre antecedentes cardiovasculares, hepáticos y renales, así como la ingesta de otras sustancias que pueden desencadenar los efectos adversos, ya que esta información puede tener tanta utilidad como la realización de un estudio electrocardiográfico ambulatorio en pacientes aparentemente sanos.

BIBLIOGRAFIA

1. Meltzer, E. Comparative safety of H₁ antihistamines. *Ann allergy* 1991 December 67(12)625-33
2. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 7a. edición, 1985, Ed. Panamericana
3. Krause, H. Antihistamines and decongestants. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992 December 107(6) Part 2; 835-66
4. Renton, R., Fidler, C., Rosenberg, R. Multicenter, crossover study of the efficacy and tolerability of terfenadine, 120mg, versus cetirizine, 10mg, in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1991 October 67(10)416-20
5. Segal, A., Falliers, C., Grant, A., Podleski, W., Woehler, T., Huster, W., McNutt, B. Safety and efficacy of terfenadine/pseudoephedrine versus clemastine/phenylpropanolamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1993 May 70(5)389-94
6. Maddox, D., Reed, C. Clinical pharmacodynamics of antihistamines. *Ann Allergy* 1987 December 59 pt2(12)43-8
7. Gengo, F.M., Gabos, C. Antihistamines, drowsiness and psychomotor impairment: central nervous system effect of cetirizine. *Ann Allergy* 1987 December 59 pt2(12) 53-7
8. Woosley, R., Chen, Y., Freiman, J., Gillis, R. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993 March 269(12)1532-6
9. Schiff, L., Schiff, E. Diseases of the liver. 5a. ed., J:B: Lippincott comp., 1982; 183-6
10. Cortese, L. Potential interaction between terfenadine and macrolide antibiotics. *Clin Pharmacy* 1992, August 11(8)675
11. Honig, P., Wortham, C., Zamani, K., Conner, D., Mullin, J., Cantilena, L. Terfenadine-Ketoconazole interaction. Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences. *JAMA* 1993, March, 269(12)1513-8
12. Eller, M., Walker, B., Westmark, P.a., Ruberg, S., Antony, K., McNutt, B., Okerholm, R. Pharmacokinetics of Terfenadine in Healthy Elderly Subjects. *J Clin Pharmacol* 1992;32:267-71
13. Masheter, H.C. Nervous reactions to terfenadine. *Lancet* 1989 October, pp1034
14. Kessler, D., et al. Reports of dangerous cardiac arrhythmias prompt new contraindications for the drug Hismanal. *FDA Medical bulletin* 1993 march 23(1)2-3

15. Kessler, D., et. al. New boxed warnings added for Seldane, Hismanal. FDA Medical bulletin 1992, September, 22(2)1-2
16. Monahan, B.P., Ferguson, C.L., Killeavy, E., Lloyd, B., Troy, J., Cantilena, L. Jr. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. JAMA 1990, December, 264(21)2788-90
17. Davies, A., Harindra, V., McEwan, A., Ghose, R. Cardiotoxic effect with convulsions in terfenadine overdose. Br Med J 1989, 298: 325
18. Zimmermann, M., Duruz, H., Guinand, O., Broccard, O., Levy, P., Lacatis, D., Bloch a. Torsades de pointes after treatment with terfenadine and ketoconazole.
19. Hoppu, K., Tikanoja, T., Tapanainen, P., Remes, M., Saarenpaa, O., Kouvalainen, K. Accidental astemizole overdose in young children. Lancet 1991, August 338:538-10
20. Craft, T., Torsade de pointes after astemizole overdose. Br Med J 1986, 292:660
21. Klausner, M. Letter to health care professionals. Janssen Pharmaceutica Research Foundation. 1992, July
22. Marion Merrell Dow Inc. Letter to health care professionals. 1992, september.
23. Honig, P., Woosley, R., Zamani, K., Conner, D., Cantilena, L. Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. Clin Pharmacol Ther 1992, September, 52(3)231-8
24. Woosley, R., Chen, Y., Pinney, S., Gillis, R., Freiman, J., Scanlon, R., Koller, B., Baraniuk, J. Terfenadine and cardiac death. J Allergy Clin Immunol 1993, January, 484.
25. Klomer, R.A. Cardiología. Ed. McGraw Hill, 1a. ed, México 1986, 27-46, 115-136
26. Kennedy, H. Cardiológ Clin North Am 1992, Mayo(3)347-66
27. Fowler, N. Arritmias Cardíacas. Diagnóstico y tratamiento. Ed. Salvat, 2a. ed, Barcelona, 1980, 33-44
28. Arnold, R., Haber, E., Austen, G. Cardiología práctica. Ed. Salvat, 1a. ed, Barcelona, 1985.

A N E X O

HOJA DE VACIAMIENTO DE DATOS.

VALORACION ELECTROCARDIOGRAFICA DE ANTIHISTAMINICOS

NOMBRE _____ EDAD _____ SEXO _____
FICHA _____ FECHA _____ TELEFONO _____

ANTECEDENTES PERSONALES (alcoholismo, diabetes, hipertensión, etc)

INGESTA ACTUAL DE MEDICAMENTOS (cualquiera, dosis, tiempo)

DIAGNOSTICO O.R.L.

INDICAR (subraye): a) Astemizol 10mg VO en ayuno cada 24 horas por un mes continuo mínimo
b) Terfenadina 120mg VO cada 24 hrs por un mes continuo mínimo

En los casos de ingesta previa de alguno de ellos, continuar el mismo o el más reciente, y en su caso, retirar pseudoefedrina. Puede asociarse mucolítico, esteroide tópico nasal o lubricante (ANOTE) NO DAR PSEUDOEFEDRINA NI BROMURO DE IPRATROPIO

SOLICITAR: Química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y electrolitos séricos para tomarse el mismo día del Holter. Dar cita para Holter lo más cercano posible anotando en la libreta y en el carnet (Holter-Cardiología) Dar cita a ORL a las tres semanas del primer Holter. Indicar pasar por receta para más medicamento (con copia de receta inicial y vigencia) el mismo día del primer Holter. Indicar CLARAMENTE TOMA CONTINUA DEL MEDICAMENTO (SIN INTERRUMPIR) y hablar al Hospital en caso de cualquier problema

EXCLUIR: CARDIOPATAS, INSUFICIENCIA RENAL, HEPATITIS PREVIA O ACTUAL, ALCOHOLISMO CRONICO, INGESTA ACTUAL DE KETOCONAZOL, ERITROMICINA, ESTROGENOS O CIMETIDINA, EMBARAZO, LACTANCIA, MAYORES DE 50 AÑOS, OPERARIOS DE MAQUINARIA Y CHOFERES.

CONTROL PRIMERA CITA (APROX. 1 MES DE TRATAMIENTO)

Preguntar regularidad y tiempo de ingesta del medicamento

Fecha de inicio _____

Sintomatología post-tratamiento _____

Resultados de laboratorio Fecha _____

Glucosa	Urea	Creatinina
Bilirrubina ind.	Bilirrub. directa	DHL
Albumina	Globulinas	Proteinas
TGO	TGP	FA
K+	Cl-	Na+

RESULTADO HOLTER BASAL Fecha _____

Indicar continuar con medicamento hasta toma de Holter de control Dar cita a Holter de Control según libreta, lo más pronto posible. Cita a ORL en un mes

RESULTADO DE HOLTER DE CONTROL Fecha _____

Tiempo total de ingesta de medicamento _____