

# Prolongamento do intervalo QT e bradicardia induzidos por toma única de azitromicina [10]

NINEL SANTOS, MÁRIO OLIVEIRA, ANA GALRINHO, JOSÉ ALBERTO OLIVEIRA, LURDES FERREIRA, RUI FERREIRA

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2010; 29 (01): 139-142

**Palavras-chave:**  
Prolongamento do intervalo QT;  
Bradicardia, Azitromicina

**QT interval prolongation and extreme bradycardia after a single dose of azithromycin**

**Key words**  
QT prolongation; Bradycardia; Azithromycin

## INTRODUÇÃO

Doente do sexo masculino, de 41 anos de idade admitido na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) por quadro de tonturas com sensação de “morte eminente”, associado a sudorese profusa, bradicardia extrema (< 40 bpm) e alterações do ECG. Encontrava-se no segundo dia do tratamento hospitalar com cefotaxima, azitromicina e cotrimoxazol por quadro de pneumonia intersticial, adquirida na comunidade, no contexto de imunossupressão em doente seropositivo para HIV. Os registos dos sinais vitais na admissão na urgência hospitalar mostravam frequência cardíaca (FC) variando de 75-103 bpm e tensão arterial de 110/70 mmHg. Não foi efectuado ECG antes do início da terapêutica antibiótica.

As figuras mostram a sequência de ECGs realizados após início do quadro de tonturas e sudorese, apresentando o 1º ECG ritmo sinusal (RS) a 40 bpm, com intervalos QT de 0,60

## INTRODUCTION

A 41-year-old male patient was transferred to the intensive care unit (ICU) with a setting of dizziness and sensation of “imminent death”, together with profuse sweating, extreme bradycardia (<40 bpm) and ECG alterations. This occurred on the second day of hospital treatment with cefotaxime, azithromycin and cotrimoxazole for community-acquired interstitial pneumonia in the context of immunosuppression in an HIV-positive patient. Vital signs on admission to the emergency room showed heart rate of 75-103 bpm and blood pressure of 110/70 mmHg. No ECG was performed before initiation of antibiotic therapy.

The figures show the series of ECGs performed following onset of the setting of dizziness and sweating: the first with sinus rhythm (SR) at 40 bpm, QT interval of 0.60 s and QTc of 0.50 s (*Figure 1*); the second, after two hours, with SR at 47 bpm, QT of 0.60 s and

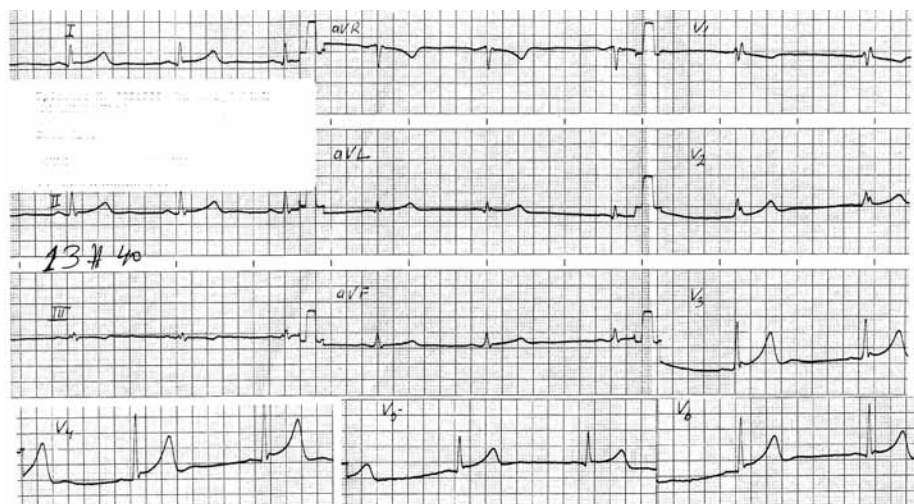


Figura 1. Padrão electrocardiográfico imediato após início de sintomatologia

Figure 1. ECG pattern immediately after symptom onset.

s e QTc de 0,50 s (Figura 1); o 2º ECG, realizado com intervalo de duas horas, RS a 47 bpm, com intervalos QT de 0,60 s e QTc de 0,52 s (Figura 2) e o 3º ECG, da admissão na UCI, RS a 35 bpm, com intervalos QT de 0,64 s e QTc de 0,50 s, e alterações marcadas da repolarização secundárias ao prolongamento do intervalo QT (Figura 3). A avaliação laboratorial revelou níveis normais de K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup> e da função renal. No estudo ecocardiográfico não se identificaram alterações. Foi interrompida a terapêutica com azitromicina, mantendo cefotaxima e cotrimoxazol. O ECG efetuado 36h após suspensão da azitromicina

QTc of 0.52 s (Figure 2); and the third, on admission to the ICU, with SR at 35 bpm, QT of 0.64 s and QTc of 0.50 s, and marked changes in repolarization secondary to QT interval prolongation (Figure 3). Laboratory tests revealed normal K<sup>+</sup> and Mg<sup>++</sup> values and normal renal function. No abnormalities were detected on echocardiography. Azithromycin was discontinued, cefotaxime and cotrimoxazole being maintained. The ECG performed 36 h after discontinuation of azithromycin showed SR at 68 bpm, QT interval of 0.42 s and QTc of 0.44 s (Figure 4).

The effect of macrolides in prolonging QT

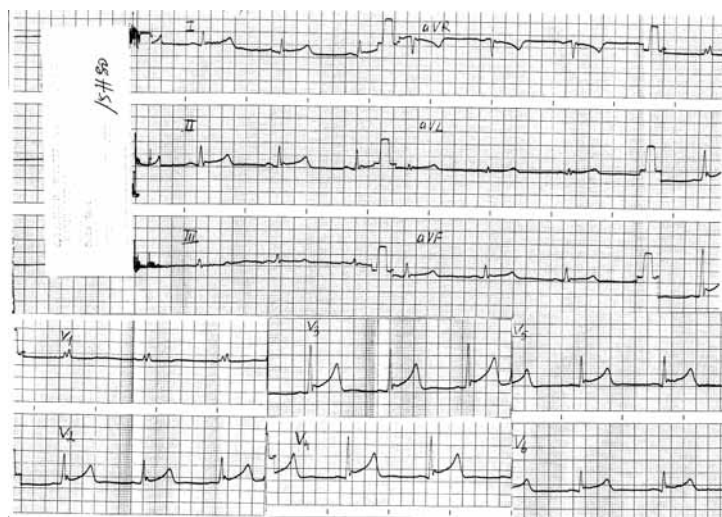


Figura 2. Padrão electrocardiográfico 2 horas após início de sintomas

Figure 2. ECG pattern two hours after symptom onset.

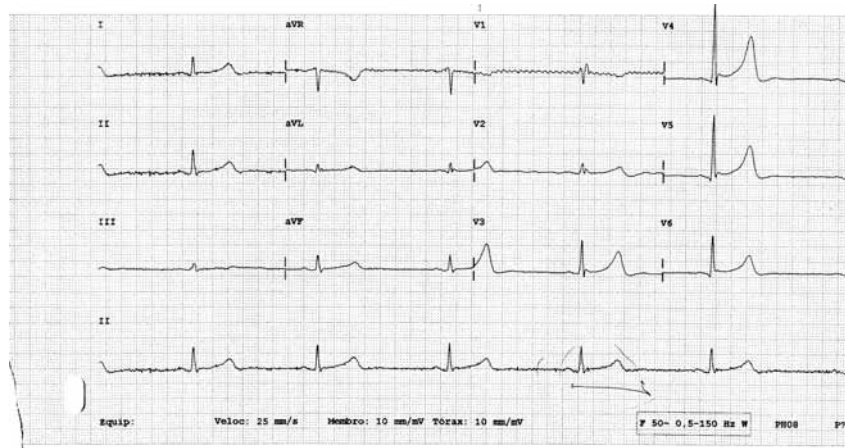


Figura 3. Padrão electrocardiográfico na admissão à UCI

Figure 3. ECG pattern on admission to the ICU.

apresentava RS a 68 bpm, com intervalos QT de 0,42 s e QTc de 0,44 s (Figura 4).

O efeito dos macrólidos no aumento do intervalo QT é bem reconhecido<sup>(1-4)</sup>. A azitromicina tem sido considerada um dos fármacos

interval is well known<sup>(1-4)</sup>. Azithromycin is considered one the safest drugs in this group, since it does not interfere with cytochrome P450 isoenzyme 3A4, thus reducing the risk of interactions with other drugs<sup>(4)</sup>.

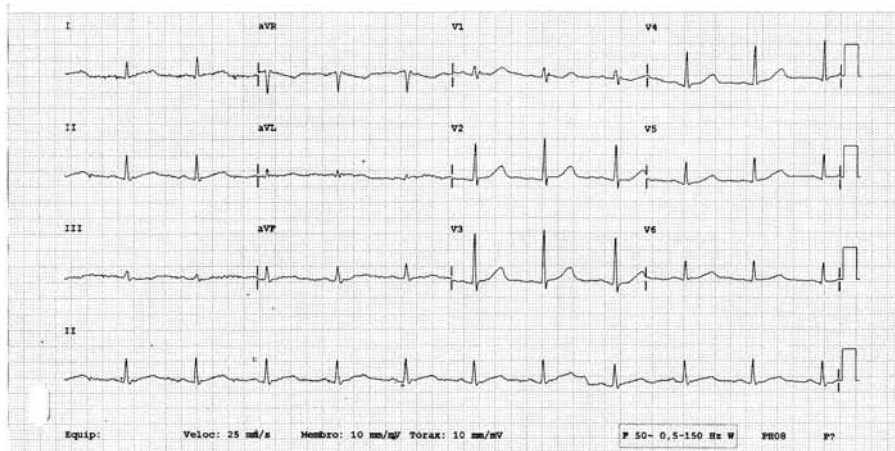


Figura 4. Padrão electrocardiográfico 36 horas após suspensão da azitromicina

Figure 4. ECG pattern immediately after symptom onset.

mais seguros deste grupo, dado não interferir com a isoenzima 3A4 do citocromo P450, o que diminui o risco de interações com outros fármacos<sup>(4)</sup>.

Neste caso, a única toma de 500 mg de azitromicina endovenosa foi associada ao aumento muito marcado do intervalo QT combinado com bradicardia sinusal. De facto, apesar da azitromicina ter uma acção menos mar-

In this case, a single 500 mg intravenous dose of azithromycin was associated with marked QT interval prolongation, together with sinus bradycardia. Although azithromycin has less effect on QT interval prolongation than other macrolides<sup>(5)</sup>, co-administration with cotrimoxazole<sup>(6)</sup>, the possibility of congenital long QT syndrome being revealed by azithromycin<sup>(7)</sup>, or increased QT interval as

cada que outros macrólidos no prolongamento do intervalo QT<sup>(5)</sup>, a co-administração com cotrimoxazol<sup>(6)</sup>, a possibilidade da Síndrome de QT Longo Congénito ter sido evidenciada pela azitromicina<sup>(7)</sup>, ou mesmo o aumento do intervalo QT como manifestação de possível neuropatia autonómica relacionada com a infecção HIV<sup>(8)</sup> podem estar na base deste fenómeno eléctrico. Relativamente à bradiarritmia acentuada, tanto quanto é do nosso conhecimento, está descrito um caso na literatura, envolvendo uma administração de azitromicina em sobredosagem num bebé de 9 meses<sup>(9)</sup>. É sabido da investigação experimental que os fármacos que prolongam o intervalo QT podem provocar bradicardia e bloqueio aurículo-ventricular<sup>(10)</sup>. Por outro lado, na Síndrome do QT Longo Congénito do tipo LQT4 tem sido descrita também a ocorrência de bradicardia sinusal extrema<sup>(11)</sup>. Este caso demonstra que a utilização de fármacos que induzem alterações de repolarização justifica monitorização adequada desde o início do tratamento, com avaliação de marcadores de risco antes do início da terapêutica, em particular quando se recorre à combinação de vários fármacos com influência no intervalo QT.

a possible manifestation of autonomic neuropathy related to HIV infection<sup>(8)</sup> may underlie this electrical phenomenon. With regard to the extreme bradyarrhythmia, to our knowledge one case has been described in the literature, which involved azithromycin overdose in a 9-month-old baby<sup>(9)</sup>. Experimental research has shown that drugs that induce QT interval prolongation can cause bradycardia and atrioventricular block<sup>(10)</sup>. Furthermore, extreme sinus bradycardia has also been reported in a patient with type 4 long QT syndrome<sup>(11)</sup>. The case presented demonstrates that the use of drugs that induce repolarization abnormalities requires close monitoring from the outset, including assessment of risk markers before the start of therapy, particularly when used in combination with other drugs that affect QT interval.

Pedido de separatas:  
Address for reprints:

Ninel Santos  
Serviço de Cardiologia - Hospital de Santa Marta  
Rua de Santa Marta  
1169-024 Lisboa  
E-mail: ninel@vodafone.pt

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Owens RC, Nolin TD. Antimicrobial-Associated QT Interval Prolongation: Points of Interest. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:1603-11.
2. Simkó J, Csilek A, Karászi J, Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection*. 2008 Jun; 36(3):193.
3. Owens RC. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance. *Drugs* 2004; 64(10):1091-124.
4. Owens RC. Risk Assessment for Antimicrobial Agent-Induced QTc Interval Prolongation and Torsades de Pointes. *Pharmacotherapy*, March 2001
5. Ohtani H, Taminaka C, Hanada E, Kotaki H, Sato H, Sawada Y, Iga T. Comparative pharmacodynamic analysis of Q-T interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Oct; 44(10): 2630-7.
6. Vallejo Camazón N, Rodríguez Pardo D, Sánchez Hidalgo A, Tornos Mas MP, Ribera E, Soler Soler J. Ventricular tachycardia and long QT associated with clarithromycin administration in a patient with HIV infection. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Aug; 55(8): 878-81.
7. Roden DM, Viswanathan PC. Genetics of acquired long QT syndrome. *J Clin Invest*. 2005 Aug; 115(8): 2025-32.
8. Villa A, Foresti V, Confalonieri F. Autonomic neuropathy and prolongation of QT interval in human immunodeficiency virus infection. *Clin Auton Res*. 1995 Feb; 5(1): 48-52.
9. Tilelli JA, Smith KM, Pettignano R. Life-threatening bradyarrhythmia after massive azithromycin overdose. *Pharmacotherapy*. 2006 Jan; 26(1):147-50.
10. Milan DJ, Peterson TA, Ruskin JN, Peterson RT, MacRae CA. Drugs that induce repolarization abnormalities cause bradycardia in zebrafish. *Circulation*. 2003 Mar 18;107 (10): 1355-8.
11. Schoonderwoerd BA, van Gelder IC. A patient with long QT, sinus bradycardia, and ventricular ectopy: part II. *Europace*. 2008 Nov; 10(11): 1346-7, 1353-4. Epub 2008 Sep 18.