



Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – REVISIÓN DE TEMAS

«Las otras» bradicardias



Julián M. Aristizábal^{a,*}, Alejandra Restrepo^b, William Uribe^a,
Jorge E. Marín^a, Jorge E. Velásquez^a y Mauricio Duque^a

^a CES Cardiología, Servicio de Electrofisiología y Arritmias, Universidad CES, Medellín, Colombia

^b Clínica de Apoyo al Programa de Farmacovigilancia, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Recibido el 3 de noviembre de 2014; aceptado el 17 de julio de 2015

Disponible en Internet el 28 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Arritmias;
Farmacología;
Nodo sinusal

Resumen La bradicardia es un hallazgo frecuente en el contexto de pacientes hospitalizados. Algunas veces se detecta de manera incidental y se minimizan sus implicaciones clínicas. No obstante, en ocasiones se asocia con la presencia de síntomas o compromiso hemodinámico en los pacientes que ameritan una intervención adicional. La etiología de la bradicardia no siempre es fácil de determinar y no es extraño que se inicien múltiples estudios con el fin de aclarar el porqué de la situación. Los clínicos estamos familiarizados con el efecto farmacológico y los efectos adversos de variados medicamentos que usamos cotidianamente. A pesar de esto, existen múltiples medicamentos con potencial para desarrollar la bradicardia como respuesta a una propiedad farmacológica menos conocida o en relación con efectos adversos infrecuentes, pero sin duda significativos. El objetivo de la presente revisión es repasar las propiedades farmacológicas y el impacto clínico de algunas sustancias que se han relacionado con la bradicardia, más allá de los que todos conocemos, con el fin de orientar las intervenciones a realizar en los pacientes con causas farmacológicas y reversibles de la bradicardia.

© 2015 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Arrhythmias;
Pharmacology;
Sinoatrial node

Those “other” bradycardias

Abstract Bradycardia is a common finding in the context of hospitalized patients. Sometimes it is incidentally detected and its clinical implications are minimized. But sometimes it is associated with the presence of symptoms or hemodynamic compromise in patients who warrant further intervention. The etiology of the bradycardia is not always easy to determine and it is not surprising that many studies are initiated in order to clarify the reason for the situation. Clinicians are familiar with the pharmacological and adverse effects of various drugs we use every day. Despite this, there are many drugs with potential to develop bradycardia in response

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julianaristi1@gmail.com (J.M. Aristizábal).

to a less known pharmacological properties or effects related to rare but certainly significant effects. The aim of this review is to explain the pharmacological properties and clinical impact of some substances that have been associated with bradycardia, beyond which we all know, in order to target interventions to be performed in patients with pharmacological and reversible causes of bradycardia.

© 2015 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Generalidades

La disfunción sinusal es una alteración en la generación del impulso eléctrico (o la transmisión del mismo en las aurículas), que se forma en el nodo sinusal (NS). La bradicardia es una de las formas de expresión de la enfermedad. Sin embargo, no todas las bradicardias se relacionan con disfunción sinusal¹. Dentro de las primeras se encuentran: la enfermedad degenerativa, la isquemia, las infecciosas, algunas miocarditis, las enfermedades del colágeno, entre otras, pueden relacionarse con bradicardia. Con respecto a las extrínsecas, dos grupos explican la mayoría de los casos: las relacionadas con medicamentos y las relacionadas con alteraciones metabólicas o electrolíticas. Es conocido el efecto de los medicamentos antiarrítmicos, antihipertensivos (como los calcioantagonistas no dihidropiridínicos y los bloqueadores beta) y algunos anestésicos como los causantes de la bradicardia. Además, existen aquellas reacciones idiosincráticas o relacionadas con la velocidad de infusión que eventualmente generan este efecto. Pero existen un sinnúmero de medicamentos frecuentemente utilizados diferentes a los mencionados, que tienen efectos directos o indirectos en el NS y pueden ocasionar bradicardia clínicamente significativa. Vamos a referirnos a algunos de ellos, retomando primero la fisiología de la formación del impulso eléctrico en el NS.

Actividad de marcapasos del nodo sinusal²⁻⁴

La generación del impulso eléctrico en el NS es un fenómeno complejo, aún no comprendido completamente. Estudios recientes mediante técnicas de biología molecular han demostrado que la distribución de los canales iónicos tiene una expresión diferencial encontrando predominancia de aquellos relacionados con la actividad del marcapasos en la región del nodo sinusal². Los mecanismos predominantes son: la corriente *I_f* funny (relacionado con corrientes de sodio y de potasio) y la liberación espontánea de calcio en el retículo sarcoplásmico junto con la activación adicional de corrientes de calcio. La corriente *I_f* es una corriente de ingreso, activada por la hiperpolarización y mediante el aumento de la permeabilidad de iones de Na y K permite una reversión de la polaridad hasta de -20 mV que contribuye a la fase inicial en la despolarización diastólica de la fase 4 del potencial de acción⁵. En la parte final

de la despolarización diastólica, la actividad espontánea del «reloj de calcio» con liberación del mismo desde los receptores de rianodina en el retículo sarcoplásmico activa el intercambiador Na-Ca, así como los canales de calcio tipo T y se alcanza el disparo del potencial de acción. Adicionalmente, parecen tener un papel relevante en la actividad del marcapasos las corrientes de calcio tipo L, la bomba Na-K ATPasa y rectificadores tardíos de K⁶.

Reguladores de la automaticidad cardiaca

-*Actividad autónoma*: la actividad autónoma modula la frecuencia cardiaca. El estímulo simpático a través de los receptores B1 y su efecto en corrientes de calcio a través del canal tipo L incrementa la frecuencia de la fase 4 de despolarización diastólica, con desactivación de las corrientes rectificadoras del potasio y un efecto estimulante directamente en la corriente *I_f*. Por su parte el estímulo vagal activa los canales del K dependientes de la acetilcolina *I_K* Ach, aumentando la salida del potasio, contrarrestando las corrientes de entrada y haciendo más negativos el potencial de reposo y el potencial diastólico máximo de la membrana. Adicionalmente, la acetilcolina reduce las corrientes de entrada del calcio lo que potencialmente también afecta la actividad del marcapasos. Los agonistas muscarínicos también inhiben directamente la corriente *I_f*⁴.

-*Adenosina*: actúa mediante tres receptores (A1, A2, A3AR) en el sistema cardiovascular. Tiene efecto directo en la automaticidad del nodo sinusal por mecanismos similares a la activación de los receptores muscarínicos (activación de las corrientes rectificadoras del potasio), pero también por regulación directa de la corriente *I_f*².

-*Hormonas*: la hormona tiroidea (T3) afecta la actividad de marcapasos del NS. Mediante la interacción con receptores nucleares ligados a factores de transcripción pueden modificar la expresión de canales iónicos. La angiotensina II actuando sobre receptores específicos en el NS y en el nodo auriculoventricular⁷, puede disminuir la actividad del marcapasos al reducir las corrientes del calcio tipo L. Por el contrario, la relaxina puede aumentar la actividad del marcapasos al estimular las corrientes del calcio tipo L.

-*Otros*: algunos neuropéptidos como el péptido intestinal vasoactivo, el estrés mecánico y la dilatación atrial, así como las alteraciones electrolíticas y los cambios de temperatura también pueden tener efecto en la actividad del marcapasos del NS⁴.

Bradicardia y medicamentos (tabla 1)

Analgésicos opiáceos

-*Fentanil - Remifentanil*: aunque se han descrito receptores δ y μ en el corazón humano, la bradicardia mediada por los opiáceos está dada por la acción en los receptores μ en el sistema nervioso central (núcleos vagales), además, del aumento del tono parasimpático y la disminución del tono simpático⁸. Se ha demostrado una alteración en la función del nodo sinusal con la prolongación del tiempo de recuperación en las dosis convencionales y además, con un aumento del tiempo de conducción sinoatrial en las dosis altas del remifentanil en pacientes pediátricos llevados a estudio electrofisiológico^{9,10}. En adultos, Leite, et al.¹¹ demostraron un aumento en el tiempo de recuperación del nodo sinusal, el tiempo de conducción intraatrial y el período refractario del NAV, hallazgos descritos también en modelos animales⁷. La bradicardia se ha descrito entre el 1-5% de los pacientes, en general, sin implicaciones hemodinámicas. El efecto puede ser más notorio con el uso concomitante de los cronotrópicos negativos o los simpaticolíticos (tabla 1).

TIP: la bradicardia relacionada con opiáceos, generalmente, es de corta duración. Si existe persistencia del efecto o compromiso hemodinámico adicional deben buscarse causas adicionales que expliquen la situación.

Anticonvulsivantes

- *Carbamazepina*: es un bloqueador de los canales del sodio con efecto similar a los antiarrítmicos del grupo IA. Existen reportes de casos de la bradicardia y la alteración en la conducción AV en los pacientes con dosis terapéuticas de carbamazepina. En modelos animales, Steiner et al.¹², encontraron que existía una prolongación de la conducción del NAV y una reducción en la tasa de despolarización espontánea de la fase 4. Puletti et al.¹³, en los pacientes jóvenes con epilepsias tratados con carbamazepina, estos demostraron que no había afectación de la función de ninguno de los nodos. Tomson et al.¹⁴, en voluntarios sanos muestra similares resultados. Por otro lado, Edhag et al.¹⁵, analizaron el impacto del tratamiento en la función sinusal y conducción del NAV en pacientes con alteración previa de los mismos, encontrando depresión de la automaticidad del NS y retraso en la conducción del NAV por prolongación del intervalo HV, relacionado con la conducción distal al His. Esto coincide con la mayoría de los casos reportados, plantean una alteración previa en la conducción auriculoventricular (AV), o el uso simultáneo de cronotrópicos o dromotrópicos negativos. Además, predominaban los efectos en mujeres de edad avanzada, planteando un posible efecto predisponente de cambios degenerativos en el sistema de conducción. En casos de intoxicaciones se ha descrito taquicardia sinusal como el efecto predominante¹⁶.

TIP: en pacientes con disfunción sinusal o alteración en la conducción AV, la carbamazepina puede generar bradicardia significativa o bloqueo AV completo por lo que deben preferirse otros anticonvulsivantes.

- *Fenitoina*: su efecto como bloqueador de canales de sodio puede reflejarse también en bradicardia, aunque los efectos electrofisiológicos son significativos solo en aquellos pacientes con disfunción sinusal previa y esencialmente con la administración intravenosa¹⁷.

Antidepresivos

- *Antidepresivos tricíclicos*: desde el punto de vista electrofisiológico su potencial arritmogénico es elevado y está dado por:

-Bloqueo de canales rápidos de sodio: aumenta la duración del potencial de acción y de los períodos refractarios, que puede producir prolongación del QRS y retraso en la conducción infrahisiana.

-Efecto anticolinérgico e inhibición de la recaptación de norepinefrina: relacionado con taquicardia sinusal.

-Efecto $\alpha 1$ antagonista: reducción a la resistencia vascular sistémica con taquicardia sinusal compensatoria.

-Bloqueo de canales rectificadores tardíos (Inward) del potasio I_{Kr}: retraso en la repolarización ventricular con alteraciones inespecíficas en el segmento ST y la onda T.

Estas propiedades facilitan el desarrollo de las alteraciones en la conducción auriculoventricular e intraventricular, con presencia de bloqueo de rama y bloqueo AV de diversos grados. Más que bradicardia sinusal, la cual no tiene un efecto esperable, se han reportado tanto en dosis terapéuticas como en sobredosis alteraciones diversas en la conducción del impulso eléctrico, la prolongación del intervalo QT y las arritmias ventriculares^{18,19}.

TIP: los bloqueos en la conducción más que la bradicardia son los efectos esperables con el uso de los ADT principalmente en sobredosis.

- *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*: el potencial cardiotoxico de estos medicamentos es menor comparado con los ADT. Sin embargo, existen reportes muy ocasionales de bradicardia en pacientes sin cardiopatía previa con dosis terapéuticas del medicamento así como en sobredosis²⁰. El efecto potencialmente puede estar mediado por el bloqueo de los canales de calcio tipo L, por el bloqueo de los canales de Na y K, o por un efecto directo en la señalización de la serotonina en el sistema nervioso central²¹. Es interesante cómo el uso de la paroxetina, la fluoxetina o el bupropion (medicamentos inhibidores de la CYP2D6), pueden aumentar la dosis biológicamente disponible del metoprolol y el efecto betabloqueante del medicamento, cuyo metabolismo se realiza mediante esta vía enzimática. Existen reportes de bradicardia y bloqueo auriculoventricular completo con estas combinaciones^{22,23}.

TIP: es preferible evitar la combinación del metoprolol y la fluoxetina, la paroxetina o el bupropion. Podría utilizarse el bisoprolol o el carvedilol.

Antihipertensivos

- *Clonidina*: es un agonista $\alpha 2$ adrenérgico que reduce el flujo simpático desde el sistema nervioso central. Este efecto tiene un impacto significativo en la función sinusal y en la conducción AV. Varios estudios²⁴⁻²⁶ han reportado cómo la clonidina disminuye la automaticidad del nodo sinusal (con aumento en el tiempo de recuperación del nodo sinusal), enlentece la conducción AV y puede producir un leve aumento en los períodos refractarios ventriculares. Byrd et al.²⁷, identificaron como factores de riesgo para la bradicardia severa: la insuficiencia renal, la disfunción sinusal previa y el uso concomitante de simpaticolíticos. La presencia de la bradicardia significativa o el bloqueo AV es infrecuente, pero debe tenerse especial cuidado cuando se detecte porque la respuesta al tratamiento con la atropina

Tabla 1 Resumen de los efectos de varios medicamentos

<i>Medicamento</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Efecto clínico</i>
<i>Analgésico opioide</i> -Fentanil -Remifentanil	Receptores μ en el sistema nervioso central -Aumento tono parasimpático -Disminución tono simpático	Bradicardia: prolongación tiempo de recuperación del nodo sinusal
<i>Anticonvulsivantes</i> -Carbamazepina -Fenitoína	Bloqueo de canales del sodio Disminuye automaticidad del nodo sinusal Retrasa la conducción del nodo AV	Bradicardia Bloqueo AV de diversos grados
<i>Antidepresivos</i> -Tricíclicos -Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina	Bloqueo de canales del sodio Efecto anticolinérgico Efecto α_1 antagonista Bloqueo de canales rectificadores tardío del potasio Bloqueo de canales del calcio tipo L	Bloqueos en la conducción auriculoventricular e intraventricular Bradicardia
<i>Antihipertensivos</i> -Clonidina	Reduce el flujo simpático en el sistema nervioso central	Bradicardia Asistolia Bloqueo AV
<i>Antihistamínicos</i> -H1 -H2	Efecto en nodo sinusal, nodo AV Bloqueo de corrientes rectificadoras tardías del potasio Bloqueo R H2 en el nodo sinusal	Bloqueos en la conducción auriculoventricular e intraventricular Bradicardia Prolongación del intervalo QTc Bradicardia
<i>Antineoplásicos</i> -Doxorubicina -Paclitaxel -5 Fluoracilo	Efecto de la histamina en el sistema nervioso central Efecto cronotrópico negativo y en la modulación autónoma Efecto en la microcirculación?	Bradicardia Bloqueo AV de diversos grados Prolongación del intervalo QTc
<i>Antipsicóticos</i> -Litio	Desplazamiento de cationes intracelulares	Bradicardia Bloqueo AV de diversos grados Prolongación del intervalo QTc
<i>Esteroides</i>	Efecto sobre umbral de la membrana celular de células miocárdicas? Disminución sensibilidad de receptores α y β	Bradicardia Taquicardia
<i>Sedantes</i> -Dexmedetomidina	Acción simpaticolítica Efecto directo en nodo sinusal y nodo AV	Bradicardia Bloqueo AV
<i>Inotrópicos</i> -Digoxina	Efecto antiadrenérgico y vagotónico	Bradicardia Bloqueo AV Arritmias

es insuficiente, requiriendo en ocasiones el isoproterenol o el marcapasos transitorio.

TIP: el efecto de la clonidina puede ser persistente y severo; si se sospecha de una bradicardia significativa y sintomática relacionada monitorice estrictamente al paciente por la necesidad potencial del marcapasos transitorio.

Antihistamínicos

Se han descrito cuatro receptores de histamina (H1-H4), estando presentes los receptores H1 y H2 en el corazón²⁸.

AH H1: la estimulación del receptor H1 media fenómenos inflamatorios, de vasodilatación, broncoconstricción e incluso disminución de la conducción en el nodo AV. Algunos medicamentos antihistamínicos (AH) han sido relacionados con la prolongación del intervalo QT en relación con el bloqueo de corrientes rectificadoras tardías del potasio o el bloqueo de canales del sodio, pero existe también un efecto en el nodo sinusal y en la conducción en el nodo AV. En modelos animales se encontró que tanto la clemastina y la difenhidramina (primera generación), como la terfenadina y

en menor grado la loratadina (segunda generación), estaban relacionadas con efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos a dosis convencionales²⁹. No obstante, no encontramos reportes relacionados con AH H1 y bradicardia de manera aislada. Debe tenerse en cuenta que si está reportada la asociación entre la terfenadina y el astemizol, con el riesgo de desarrollar la bradicardia, la prolongación del intervalo QT y la taquicardia de puntas torcidas.

TIP: vigilar el intervalo QT más que la bradicardia. Preferiblemente utilizar en pacientes polimedicados los AH de nueva generación.

AH H2: la estimulación del receptor mediada por AMPc induce la secreción ácida gástrica, el aumento de permeabilidad vascular entre otros. Existen receptores H2 en el nodo sinusal y la estimulación de los mismos aumenta la frecuencia cardíaca. Existen reportes que relacionan el uso de AH H2 con la bradicardia sinusal, esencialmente con la administración intravenosa rápida con reversibilidad de los efectos una vez suspendida la medicación³⁰. Un estudio clínico evalúa el efecto de la infusión de la ranitidina en pacientes con

diagnóstico de disfunción sinusal. En aquellos pacientes con uso concomitante de bloqueadores beta se alteraba la longitud de ciclo (disminución de la frecuencia cardiaca) y la presión arterial, sin cambios pronunciados sobre las pruebas de la función sinusal³¹.

TIP: los AH H2 pueden producir bradicardia. Prefiera otras alternativas en pacientes que usan concomitante cronotrópicos negativos. Si se presenta bradicardia, suspenda la medicación. En caso de requerir el uso combinado, prefiera atenolol dado que no interactúa con la ranitidina y en segunda instancia el metoprolol³².

Antineoplásicos

Múltiples agentes se han relacionado con la bradicardia y las alteraciones en la conducción AV. El efecto es más evidente con altas dosis de la medicación o con terapias combinadas. Los mecanismos causales son diversos^{33,34}. Se mencionan algunos de ellos.

- **Doxorrubicina:** existen reportes de la bradicardia sinusal y diversos grados de afectación de la conducción AV. Se explica por la liberación de histamina y el efecto de la misma sobre receptores en el sistema nervioso central con disminución de la actividad simpática.

- **Paclitaxel:** un efecto frecuente es la bradicardia sinusal, 30% en algunas series. Tiene un efecto cronotrópico negativo directo pero, además, afecta la modulación autonómica de la frecuencia cardiaca³⁵.

- **5 Fluoracilo:** ligado con reportes de la bradicardia sinusal y alteraciones diversas en la conducción AV e intraventricular. Es menos claro el mecanismo: se plantean alteraciones en la microcirculación y en la regulación del calcio intracelular entre otros³⁶.

TIP: frecuentemente se piensa que la bradicardia relacionada con los antineoplásicos es por el dolor o por el efecto vagal. Debe considerarse siempre la posibilidad de un efecto directo del medicamento.

Antipsicóticos

- **Litio:** los efectos electrofisiológicos se relacionan con el desplazamiento de cationes intracelulares, alterando el equilibrio entre el sodio y el potasio, generando hiperkalemia. El exceso del potasio es ineficientemente removido lo que afecta la tasa de despolarización espontánea del nodo sinusal, produce disminución de la respuesta a la estimulación adrenérgica y la conducción AV e intraventricular³⁷. Se manifiesta entonces con disfunción del nodo sinusal: la bradicardia sinusal³⁸, las pausas sinusales, el bloqueo sinoatrial³⁹, los bloqueos AV de varios grados (Mobitz II, tercer grado)⁴⁰. Se presenta con cierta frecuencia alteración en la repolarización ventricular con la inversión o el aplastamiento de la onda T, aparición de las ondas U y prolongación del intervalo QTc.

TIP: el efecto del litio en el sistema eléctrico del corazón es muy significativo. Monitorizar los niveles y evitar la combinación con cronotrópicos negativos puede evitar eventos clínicos importantes.

Esteroides

- **Esteroides intravenosos:** existen reportes relacionados con la inducción de arritmias en pacientes que reciben la metilprednisolona en bolos para el tratamiento de múltiples

patologías con incidencia (10-82%) y manifestaciones variables (la bradicardia, la fibrilación o el flutter auricular, la taquicardia ventricular)⁴¹. Se plantean como posibles mecanismos de la bradicardia el efecto directo sobre el umbral de la membrana celular en los miocardiocitos, el aumento en la sensibilidad a catecolaminas y a la presencia de alteraciones electrolíticas. Otros autores plantean un mecanismo reflejo por activación de barorreceptores. Adicionalmente se ha planteado la disminución de la sensibilidad de los receptores α y β en modelos animales expuestos a esteroides venosos⁴². En una serie de 52 pacientes con esclerosis múltiple un 42% de los pacientes tratados presentó la bradicardia sinusal, el paro sinusal o el bloqueo sinoatrial⁴³. También ha sido descrita en pacientes con artritis reumatoide y nefropatía, entre otras. En niños, un estudio reporta la presencia frecuente de la bradicardia en un grupo de pacientes con enfermedad reumatológica, sin requerimiento de intervención adicional.

TIP: la bradicardia es un evento frecuente en pacientes que requieren bolos de la metilprednisolona. La monitorización hemodinámica durante la infusión y las primeras horas posteriores debe ser una norma.

- **Esteroides orales:** aunque menos frecuentemente, que con el uso de esteroides venosos, altas dosis de esteroides orales ocasionalmente, pueden asociarse con la bradicardia sinusal en pacientes sin patología cardiaca previa. La modificación de la dosis puede revertir el efecto⁴².

TIP: es rara la bradicardia asociada con esteroides orales. Vigilar las interacciones con cronotrópicos negativos sería prudente.

Sedantes

- **Dexmedetomidina:** es un $\alpha 2$ agonista cuyo efecto en los receptores en el tallo cerebral produce inhibición de la liberación de norepinefrina. Se ha relacionado con la bradicardia (14-42%) y alteraciones en la conducción AV, tanto por la acción simpaticolítica como por el efecto directo en el NS y en el NAV. Comparada con la infusión de midazolam, se relaciona con la bradicardia en un mayor porcentaje de pacientes pero sin necesidad de intervención adicional para su tratamiento⁴⁴. La evaluación de sus propiedades electrofisiológicas en niños muestra un aumento en el tiempo de recuperación del nodo sinusal y un aumento del período refractario del NAV⁴⁵, efectos que pueden revertirse con ketamina⁴⁶. Cuando es combinada con otros agentes simpaticolíticos puede presentarse incluso asistolia^{47,48}, aunque la ocurrencia de estos casos es infrecuente.

TIP: si requiere combinarse con simpaticolíticos el impacto en la generación del impulso sinusal puede ser más dramático: debe vigilarse estrictamente el ritmo del paciente.

Inotrópicos

Digoxina: el espectro de arritmias producido por la intoxicación digitalica es variado, dada la multiplicidad de mecanismos: la actividad desencadenada por posdespolarizaciones tardías, el aumento del automatismo, el aumento del tono vagal por estimulación muscarínica y la actividad antiadrenérgica⁴⁹. La bradicardia se explica tanto por el efecto antiadrenérgico y vagotónico como por el efecto directo en el nodo sinusal. En las intoxicaciones digitalicas se

han descrito entre otros, el aumento del automatismo ventricular (unifocal, multifocal, bigeminismo, trigeminismo), la fibrilación auricular, el ritmo idioventricular acelerado, la taquicardia de la unión, la fibrilación ventricular, el bloqueo AV de cualquier grado. La aparición de la taquicardia auricular con bloqueo AV 2:1 y la taquicardia ventricular bidireccional hacen sospechar la presencia de intoxicación digitálica.

TIP: la digoxina es una gran simuladora, puede generar bradi- o taquiarritmias. Monitorizar los niveles séricos y la necesidad de combinarla con otros medicamentos es una acción prudente.

Conclusiones

El equilibrio entre los efectos terapéuticos y los efectos adversos de los medicamentos deben ser una premisa para la prescripción. La disponibilidad de nuevos medicamentos así como las interacciones frecuentes en pacientes polimedicados hacen que la bradicardia secundaria a medicamentos sea cada vez más frecuente. El conocimiento de los potenciales efectos adversos permite una detección más precoz de los mismos y una intervención oportuna, minimizando el riesgo para los pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradyarrhythmias and conduction blocks. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:656–67.
- Chandler NJ, Greener ID, Tellez JO, Inada S, Musa H, Moleenaar P, et al. Molecular architecture of the human sinus node: insights into the function of the cardiac pacemaker. *Circulation*. 2009;119:1562–75.
- Anderson RH, Gianni J, Boyett MR, Chandler NJ, Dobrzynski H. The anatomy of the cardiac conduction system. *Clin Anat*. 2009;22:99–113.
- Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev*. 2008;88:919–82.
- Di Francesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res*. 2010;106:434–46.
- Lau DH, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Sinus node revisited. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26:55–9.
- Zaballos M, Jimeno C, Almendral J, Atienza F, Patiño D, Valdes E, et al. Cardiac electrophysiological effects of remifentanyl: study in a closed-chest porcine model. *Br J Anaesth*. 2009;103:191–8.
- Luna Ortiz P. Efecto de los opiáceos sobre el corazón. *Rev Mex Anest*. 2006;29:10.
- Fujii K, Iranami H, Nakamura Y, Hatano Y. Fentanyl added to propofol anesthesia elongates sinus node recovery time in pediatric patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Anesth Analg*. 2009;108:456–60.
- Fujii K, Iranami H, Nakamura Y, Hatano Y. High-dose remifentanyl suppresses sinoatrial conduction and sinus node automaticity in pediatric patients under propofol-based anesthesia. *Anesth Analg*. 2011;112:1169–73.
- Leite SS, Firme EB, Bevilacqua MS, Pereira Ldos S, Atie J. [Prospective study on the repercussions of low doses of remifentanyl on sinoatrial function and in cardiac conduction and refractory period.]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007;57:465–75.
- Steiner C, Wit AL, Weiss MB, Damato AN. The antiarrhythmic actions of carbamazepine (Tegretol). *J Pharmacol Exp Ther*. 1970;173:323–35.
- Matteoli S, Trappolini M, Curione M, Fanari F, Borgia MC, Puletti M. [Effects of carbamazepine on heart conduction in young patients: a serial study using ambulatory ECG]. *G Ital Cardiol*. 1994;24:391–7.
- Kenneback G, Bergfeldt L, Tomson T. Electrophysiological evaluation of the sodium-channel blocker carbamazepine in healthy human subjects. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1995;9:709–14.
- Kenneback G, Bergfeldt L, Vallin H, Tomson T, Edhag O. Electrophysiologic effects and clinical hazards of carbamazepine treatment for neurologic disorders in patients with abnormalities of the cardiac conduction system. *Am Heart J*. 1991;121:1421–9.
- Kasarskis EJ, Kuo CS, Berger R, Nelson KR. Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes. *Arch Intern Med*. 1992;152:186–91.
- Tsuchioka Y, Yamaoka K, Hashimoto M, Yamamoto M, Sueda T, Matsuura H, et al. Electrophysiological effects of diphenylhydantoin in patients with sinus node dysfunction. *Jpn Heart J*. 1986;27:159–66.
- Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns. *Curr Pharm Des*. 2004;10:2463–75.
- Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev*. 2005;24:205–14.
- Pacher P, Ungvari Z, Kecskemeti V, Furst S. Review of cardiovascular effects of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, compared to tricyclic antidepressants. *Curr Med Chem*. 1998;5:381–90.
- Ellison JM, Milofsky JE, Ely E. Fluoxetine-induced bradycardia and syncope in two patients. *J Clin Psychiatry*. 1990;51:385–6.
- Molden E. Interactions between metoprolol and antidepressants. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2001;131.
- Parker RB, Soberman JE. Effects of paroxetine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of immediate-release and extended-release metoprolol. *Pharmacotherapy*. 2011;31:630–41.
- Kasper W, Meinertz T, Treese N, Kersting F, Pop T, Jahnchen E. Clinical electrophysiological properties of N-allyl-clonidine (ST 567) in man. *J Cardiovas Pharmacol*. 1981;3:39–47.
- Roden DM, Nadeau JH, Primm RK. Electrophysiologic and hemodynamic effects of chronic oral therapy with the alpha 2-agonists clonidine and tiamenidine in hypertensive volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;43:648–54.
- Thormann J, Neuss H, Schlepper M, Mitrovic V. Effects of clonidine on sinus node function in man. *Chest*. 1981;80:201–6.
- Byrd BF 3rd, Collins HW, Primm RK. Risk factors for severe bradycardia during oral clonidine therapy for hypertension. *Arch Intern Med*. 1988;148:729–33.
- Hattori Y. Cardiac histamine receptors: their pharmacological consequences and signal transduction pathways. *Methods Fin Exp Clin Pharmacol*. 1999;21:123–31.

29. Pousti A. The comparative effects of four antihistamines on isolated rat atria. *Iranian J of Pharmacol and Ther.* 2003;2003.
30. Hinrichsen H, Halabi A, Kirch W. Clinical aspects of cardiovascular effects of H₂-receptor antagonists. *J Clin Pharmacol.* 1995;35:107–16.
31. Hu WH, Wang KY, Hwang DS, Ting CT, Wu TC. Histamine 2 receptor blocker-ranitidine and sinus node dysfunction. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1997;60:1–5.
32. Baciewicz AM, Baciewicz FA Jr. Effect of cimetidine and ranitidine on cardiovascular drugs. *Am Heart J.* 1989;118:144–54.
33. Minoia C, Giannoccaro M, Iacobazzi A, Santini D, Silvestris N, Fioretti A, et al. Antineoplastic drug-induced bradyarrhythmias. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2012;11:739–51.
34. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace.* 2009;11:1579–86.
35. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2231–47.
36. Lee AD, McKay MJ. Symptomatic 5-fluorouracil-induced sinus bradycardia. *Intern Med J.* 2011;41:566–70.
37. Wellens HJ, Cats VM, Duren DR. Symptomatic sinus node abnormalities following lithium carbonate therapy. *Am J Med.* 1975;59:285–7.
38. Singh LK. Lithium-induced sinus node dysfunction at therapeutic serum levels. *Natl Med J India.* 2011;24:2.
39. Goldberger ZD. Sinoatrial block in lithium toxicity. *Am J Psychiatry.* 2007;164:831–2.
40. Armstrong EJ, Dubey A, Scheinman MM, Badhwar N. Lithium-associated Mobitz II block: case series and review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol: PACE.* 2011;34:e47–51.
41. Akikusa JD, Feldman BM, Gross GJ, Silverman ED, Schneider R. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone. *Pediatrics.* 2007;119:e778–82.
42. Al Shibli A. Bradycardia following oral corticosteroid use: case report and literature review. *Arab J Nephrol Transplant.* 2012;5:3.
43. Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, Aghsaie A, Mina-gar A. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011;309:75–8.
44. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009;301:489–99.
45. Hammer GB, Drover DR, Cao H, Jackson E, Williams GD, Ramamoorthy C, et al. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth Analg.* 2008;106:79–83. *Tabla de contenidos.*
46. Char D, Drover DR, Motonaga KS, Gupta S, Miyake CY, Dubin AM, et al. The effects of ketamine on dexmedetomidine-induced electrophysiologic changes in children. *Paediatr Anaesth.* 2013.
47. Ingersoll-Weng E, Manecke GR Jr, Thistlethwaite PA. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology.* 2004;100:738–9.
48. Nagasaka Y, Machino A, Fujikake K, Kawamoto E, Wakamatsu M. [Cardiac arrest induced by dexmedetomidine]. *Masui.* 2009;58:987–9.
49. Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. *Am J Cardiol.* 1992;69:108G–18G, disc 118G-119G.