

Redacción: CADIME
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio, n.º 4
Apto. 2070. 18080 Granada. España.
Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es

Boletín Terapéutico

ANDALUZ

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Medicamentos e intervalo QT

Algunos medicamentos se asocian con la prolongación del intervalo QT, situación que puede dar lugar a cuadro de arritmia grave.

1 Utilización de medicamentos

Medicamentos e intervalo QT

RESUMEN

La prolongación del intervalo QT puede causar la aparición de un cuadro de arritmia ventricular grave –torsade de pointes– que incluso puede ser fatal. Esta alteración puede ser congénita o adquirida; y, aunque se conocen algunos factores que predisponen, resulta difícil establecer el riesgo de que se manifieste.

Un número relativamente elevado de medicamentos de diversos grupos farmacológicos –antiarrítmicos, anti-psiocóticos, antiinfecciosos, antidepressivos, antihistamínicos no sedantes, etc.– figuran entre las causas adquiridas más frecuentemente asociadas a la prolongación del intervalo QT; que también puede ser consecuencia de una interacción. Por el momento la información disponible no permite establecer una relación de riesgo entre la administración de un medicamento y la aparición de arritmia grave. No obstante, al seleccionar un medicamento debería considerarse su posible asociación con este efecto adverso, junto a la investigación individualizada de la predisposición de riesgo de arritmia ventricular en cada paciente.



INTRODUCCIÓN

En los últimos tiempos el intervalo QT del electrocardiograma (ECG) ha cobrado interés clínico, debido a que su prolongación puede predisponer a la aparición de una arritmia ventricular grave, conocida como *torsade de pointes*, que puede ser fatal. Existen varios factores que pueden favorecer la aparición de esta situación clínica, entre los cuales se incluye el uso inapropiado de algunos medicamentos (1,2). Por este motivo han sido retirados del mercado fármacos como terfenadina y astemizol (1,2,3-9) o más recientemente cisaprida y grepafloxacino (1).

INTERVALO QT DEL ELECTROCARDIOGRAMA

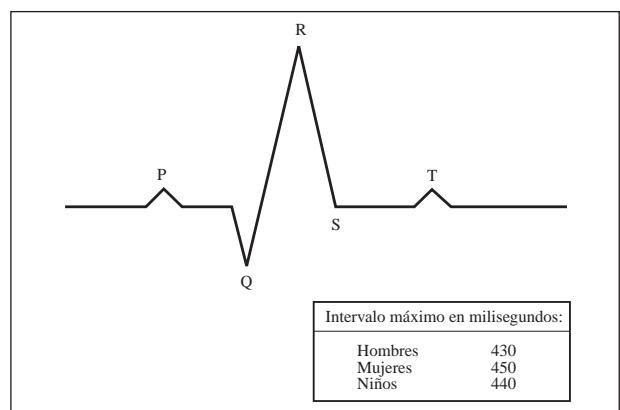


Figura 1. (Tomada de 2).

El intervalo QT comprende la porción del trazado del ECG comprendido entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T (ver figura 1), representando la despolarización y repolarización ventricular (1,2). La actividad eléctrica del corazón está mediada por canales, complejas estructuras moleculares intracelulares, que regulan el flujo de iones hacia dentro y fuera de las células cardíacas. Así, el flujo hacia el interior de iones positivos -sodio y calcio- da lugar a la despolarización, mientras que la repolarización del miocardio se produce cuando este flujo de entrada es superado por el flujo hacia el exterior de iones potasio (también con carga positiva). Un mal funcionamiento de los canales de iones (por salida inadecuada de potasio o entrada excesiva de sodio), produciría un exceso intracelular de iones positivos que prolongaría la repolarización ventricular, con el resultado de la prolongación del intervalo QT (1,3-5); lo que puede desencadenar la aparición de taquicardia ventricular polimórfica, también conocida como *torsade de pointes* (2,3,5). Esta arritmia es generalmente autolimitante, si bien puede evolucionar a fibrilación ventricular o, con menos frecuencia, a una taquicardia ventricular sostenida; originando mareo, síncope, parada cardíaca y, ocasionalmente, muerte (2).

La medición del intervalo QT está sujeta a una variabilidad sustancial, que puede interferir su interpretación. En ello intervienen diversos factores biológicos tales como los efectos diurnos; factores técnicos, como el procesado y grabación del ECG, aparte de la variabilidad "intra" e "inter", observadores. Adicionalmente, cabe considerar que algunos médicos, simplemente desconocen como medir de forma adecuada el intervalo QT (1).

La prolongación del intervalo QT no es un fenómeno universal, desconociéndose la causa de que mientras algunos individuos son susceptibles de padecerlo, otros, no. Los valores máximos que se suelen aceptar para el intervalo QT son de 430 milisegundos en hombres, 450 en mujeres y 440 en niños (2). La prolongación de la onda QT puede tener un origen congénito o adquirido (1,4,9-11). En este último caso, puede estar causado por la administración de ciertos medicamentos, alteración electrolítica, etc. (2,4,11) (ver cuadro 1). Entre los factores que predisponen a la prolongación del intervalo QT figuran: edad avanzada, sexo femenino, bajo ritmo cardíaco, anomalías electrolíticas, incluyendo hipopotasemia e hipomagnesemia (1,2,6,9), fracción de eyección ventricular izquierda baja, hipertrofia ventricular izquierda y isquemia cardíaca (1).

Es importante señalar que la mayoría de los pacientes que presentan síndrome de intervalo QT largo congénito nunca sufren *torsade de pointes*, mientras que algunos de los pacientes que sufren esta arritmia grave, muestran nor-

malidad en el intervalo QT poco antes de que aparezca aquella. Al parecer, es necesario que concurren varias circunstancias, incluyendo la existencia de predisposición genética e intervalo QT prolongado, para que se manifieste la *torsade de pointes* (1); no obstante, tal como se ha señalado, el porqué algunos individuos son susceptibles y otros no, permanece sin aclarar (2).

MEDICAMENTOS IMPLICADOS

Los medicamentos suponen la causa, de origen adquirido, más frecuente de prolongación del intervalo QT (2). Numerosos fármacos han sido asociados con dicha prolongación y, en algunos casos, con la aparición de cuadros de arritmia grave (1,2,3-10,12). A pesar de la importancia clínica de la prolongación del intervalo QT, no se dispone prácticamente de información sobre la epidemiología de este fenómeno, ni sobre los efectos de la medicación. Solamente en algunos estudios se ha valorado la relación entre la prolongación del intervalo QT y las consecuencias para el paciente (1).

La frecuencia de aparición de *torsade de pointes* asociada a medicamentos parece relativamente baja, aunque se ha observado hasta en un 10% de los pacientes tratados con ciertos fármacos (3,10). Se supone que el efecto está relacionado con cierta predisposición genética de algunos pacientes (1,3). No obstante, y dado que la prolongación del intervalo QT no siempre conduce a la aparición de arritmia grave, el riesgo de que aparezca este efecto resulta difícil de cuantificar (13).

Tal como se ha comentado, el mecanismo por el que algunos medicamentos pueden prolongar el intervalo QT parece relacionado con el bloqueo de los canales de potasio. Entre los medicamentos que más frecuentemente se han implicado con este efecto adverso se encuentran los agentes antiarrítmicos, clase la (quinidina, procainamida) y clase III (amiodarona, sotalol) (1,2,6); algunos antihistamínicos no sedantes como terfenadina y astemizol (1-9), actualmente retirados del mercado por este motivo; algunos antipsicóticos, como tioridazina, olanzapina y risperidona; y agentes procinéticos estructuralmente relacionados, como cisaprida y domperidona inyectable (7); así como, algunos antihipertensivos, antiinfecciosos, etc. (1-4,6-8). La tabla 1 presenta los medicamentos que habitualmente aparecen en la literatura por haberse asociado con la prolongación del intervalo QT. El Center for Education and Research on Therapeutics de la Universidad de Arizona de U.S.A., en la dirección URL: <http://www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm#> presenta unos listados de medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT y/o aparición de *torsade de pointes*, agrupados según categorías de riesgo (12).

En el caso de los agentes antiarrítmicos, el riesgo de prolongación del intervalo QT parece mayor durante los primeros días de iniciar la terapia (1,2). La amiodarona resulta singular ya que a pesar de asociarse con la prolongación del intervalo QT, raramente produce taquicardia ventricular polimórfica (arritmia grave), lo que parece deberse a su efecto de bloqueo de los canales del calcio y de los receptores beta adrenérgicos (2). El sotalol, muestra una asociación dependiente de la dosis, de manera que las dosis superiores a 160 mg se asocian frecuentemente con la prolongación del intervalo QT. Por otra parte, el antiarrítmico mejor estudiado al respecto parece ser dofetilida -no disponible en España- que también presenta una relación dependiente de la dosis frente a la prolongación del intervalo QT; habiéndose observado una relación lineal con sus niveles plasmáticos; eficacia clínica, prolongación del intervalo QT y riesgo de aparición de *torsade de pointes* (1).

En cuanto a los agentes antipsicóticos, los datos de un estudio epidemiológico muestran una asociación, relacionada con la dosis, entre la administración de algunos antipsicóticos convencionales y la aparición de muerte súbita. No obstante, y debido a que no se realizaron mediciones del intervalo QT de los pacientes, no puede establecerse si existe alguna correlación con su posible prolongación. En el mismo sentido, parece no existir consenso sobre la probabilidad relativa de que aparezca *torsade de pointes* en los pacientes tratados con diferentes antipsicóticos. Con, respecto a los antibióticos del grupo de las quinolonas, éstos agentes han sido asociados esporádicamente con la aparición de *torsade de pointes* por lo que se recomienda intentar evitar sus uso concomitante con otros medicamentos que puedan prolongar dicho intervalo QT, así como cuando concurren otros factores de riesgo relacionados (1).

La prolongación del intervalo QT también puede ser consecuencia de una interacción farmacológica (p.ej: eritromicina con cisaprida) (1,3), o entre un medicamento y un alimento (terfenadina con zumo de pomelo) (14), generalmente como consecuencia de un mecanismo farmacocinético (la inhibición del metabolismo del medicamento) (2,8). Adicionalmente, también puede deberse a una interacción farmacodinámica, como en el caso de quinidina con sotalol, en los que se produce un efecto aditivo de bloqueo de los canales de potasio (1). (Ver tabla 2)

CAUSAS DE PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

CONGÉNITAS

Síndrome Romano-Ward (autosómico dominante)

Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (anomalía autosómica dominante asociada con sordera autosómica recesiva)

ADQUIRIDAS

Medicamentos

Alteraciones cardíacas: insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, miocarditis.

Anomalías hidroelectrolíticas: hipopotasemia, hipomagnesemia.

Enfermedad cerebrovascular: hemorragia subaracnoidea, ictus isquémico, encefalitis, trauma craneal.

Bradicardia grave: especialmente bloqueo cardíaco completo.

Alteraciones endocrinas: hipertiroidismo / hipotiroidismo.

Alteraciones nutricionales: alcoholismo, anorexia nerviosa, dieta líquida proteica, inanición.

Cuadro 1. (Fuentes 2,4,9).

MEDICAMENTOS QUE PUEDEN PROLONGAR EL INTERVALO QT

Medicamentos	Observaciones
Antiarrítmicos	
Amiodarona ^{1-5,7-9,12}	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Disopiramida ^{1-5,7-9,12}	
Dofetilida (*) ^{1,3,4,12}	
Ibutilida (*) ^{1,12}	
Procainamida ^{1-5,8,12}	
Quinidina ^{1-5,7-9,12}	
Sotalol ^{1-5,7-9,12,}	
Antidepresivos	
Amitriptilina ^{1,2,4,6,10,12}	Riesgo poco probable. Precaución en pacientes de alto riesgo.
Desipramina ^{1,4,6,12}	
Doxepina ^{1,2,6,10,12}	
Fluoxetina ^{1,3,10,12}	
Imipramina ^{1,2,10,12}	
Paroxetina ^{1,12}	
Sertralina ^{1,10,12}	
Venlafaxina ^{1,10,12}	
Antiinfecciosos	
Azitromicina ^{1,2,12}	Riesgo poco probable. Precaución en pacientes de alto riesgo.
Ciprofloxacino ^{1,12}	Riesgo muy poco probable.
Claritromicina ^{1-3,6,10,12}	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Clindamicina ^{1,3}	Riesgo muy poco probable.
Cotrimoxazol ^{1,3,4,8,9,12}	Precaución en pacientes de alto riesgo.
Eritromicina ^{1-10,12}	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Fluconazol ^{1,2,12}	Precaución en pacientes de alto riesgo.
Gatifloxacino (*) ^{1,6,12}	Riesgo posible. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Levofloxacino ^{1,10,12}	
Pentamidina ^{1,3,5-9,12}	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Antipsicóticos	
Clorpromazina ^{1,5-7,12}	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Haloperidol ^{1-8,12}	Precaución en pacientes de alto riesgo.
Olanzapina ^{1,7}	
Pimozida ^{1,2,5-8,12}	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Quetiapina ^{1,12}	Riesgo posible. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Risperidona ^{1,2,6,10,12}	
Tioridazina ^{1,2,4-7,12}	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Ziprasidona ^{1,2,12}	
Antimigrañosos	
Sumatriptan ^{1,10,12}	Precaución en pacientes de alto riesgo.
Zolmitriptan ^{1,12}	
Otros	
Cisaprida (*) ^{2,3-8,10,12}	Riesgo probable. Retirado del mercado.
Droperidol ^{1,7}	Precaución en pacientes de alto riesgo.
Felbamato ^{1,12}	Riesgo posible. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Fosfenitoína ^{1,12}	
Indapamida ^{1,3,10,12}	
Isradipino ^{1,12}	Riesgo poco probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Metadona ^{1,12}	
Nicardipino ^{1,12}	
Octreotida ^{1,12}	Riesgo posible. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Ondansetron ^{1,12}	
Tacrolimus ^{1,5,6,8,12,}	
Tamoxifen ^{1,6,10,12}	

(*) No disponible en España

Tabla 1. (Modificada de 1-10,12)

Medicamentos asociados a prolongación del intervalo QT	Medicamentos con los que pueden interactuar
Antiarrítmicos	
Disopiramida	eritromicina
Dofetilida	cimetidina, ketoconazol, mgestrol, proclorperazina, trimetoprim, verapamil, diuréticos tiazídicos
Procainamida	amiodarona, cimetidina, trimetoprim
Quinidina	amiodarona, cimetidina; (posiblemente, eritromicina y verapamil).
Antipsicóticos	
Haloperidol	fluoxetina, venlafaxina
Pimozida	eritromicina
Tioridazina	paroxetina
Ziprasidona	fluconazol, itraconazol, ketoconazol
Antidepresivos	
Amitriptilina	cimetidina, fluconazol, fluoxetina, ritonavir
Desipramina	venlafaxina
Antifébriles	
Eritromicina	ritonavir
Esparfloxacino	cisaprida
Otros	
Bepiridilo	ritonavir
Cisaprida	claritromicina, eritromicina, fluconazol, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, ritonavir

Tabla 2. (Tomada de 1).

EVALUACIÓN DEL RIESGO

Realizar una evaluación adecuada del paciente de riesgo de sufrir prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes* es difícil. En este sentido parece importante investigar la posible existencia de factores predisponentes de riesgo de arritmia (2,13), para lo que se debería investigar si el paciente presenta antecedentes personales de síncope o paro cardíaco, así como posibles antecedentes familiares de síncope, muerte súbita juvenil o sordera congénita (característica del síndrome de Jervell y Lange-Nielsen). La sospecha de existencia de intervalo QT prolongado, debería confirmarse mediante la realización de un ECG con un electrocardiograma de 12 canales (2).

Como se ha comentado, no se ha establecido el grado de prolongación del intervalo QT que se asocia con la aparición de arritmia grave para cada medicamento, ni tampoco el valor de dicha prolongación que requeriría la interrupción del tratamiento (1). En general, el riesgo de arritmia ventricular grave aumenta cuando el intervalo QT es superior a 450 milisegundos (13); si bien, las arritmias aparecen más frecuentemente con valores iguales o superiores a 550 milisegundos (5).

Los riesgos derivados de la administración de un medicamento asociado a la prolongación del intervalo QT debería evaluarse de forma individualizada para cada paciente (1,2); en general sólo debería abordarse cuando no se disponga de una alternativa comparable en

eficacia y más segura (1). De forma general, para prevenir las arritmias graves se debería evitar la administración de medicamentos asociados a la prolongación del intervalo QT en pacientes de alto riesgo (5). Cuando sea necesario administrar estos medicamentos, no se deben superar las dosis recomendadas, evitar la posibilidad de interacción (13), así como mantener una supervisión adecuada del paciente durante el tratamiento (2).

CONCLUSIONES

- Los medicamentos constituyen la causa adquirida más frecuente de prolongación del intervalo QT, que puede dar lugar a la aparición de *torsade de pointes*; si bien, el riesgo de que ocurra es difícil de considerar.
- Un número relativamente elevado de medicamentos han sido asociados con la prolongación del intervalo QT; aunque, en general, la información disponible es escasa y no facilita la toma de decisiones.
- Para prevenir una eventual prolongación del intervalo QT parece importante valorar la predisposición del paciente y si el medicamento se ha asociado con este efecto adverso; con objeto de valorar, en la medida de lo posible, la relación beneficio/riesgo de forma individualizada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Al-Khatib SM et al. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289(16): 2120-7.
- 2- Jayasinghe R et al. Drugs and the QTc interval. *Aust Prescr* 2002; 25: 63-5.
- 3- Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 354(9190): 1625-33.
- 4- Ackerman MJ. The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart. *Mayo Clin Proc* 1998; 73(3): 250-69.
- 5- Thomas SH. Drugs and the QT interval. *Adverse Drug React Bull*; 182: 691-4.
- 6- de Ponti F et al.; QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(1): 1-18.
- 7- Troubles graves du rythme ventriculaire, morts subites et neuroleptiques. *Rev Prescr* 2002; 22(227): 276-81.
- 8- Drugs causing prolongation of QT interval and torsades de pointes. *Can Med Assoc J* 1998; 158(1): 103-4.
- 9- Janeira LF. Torsades de pointes and long QT syndromes. *Am Fam Physician* 1995; 52(5): 1447-53.
- 10- Curtis LH et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med* 2003; 114(2): 135-41.
- 11- Shah RR. The significance of QT interval in drug development. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(2): 188-202.
- 12- University of Arizona. Center for Education and Research on Therapeutics. Drugs that prolong the QT interval and/or induce torsades de pointes ventricular arrhythmia. <http://www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm#>
- 13- Alargamiento del intervalo QT por fármacos. *Butil Groc* 2001; 14(2): 7-8.
- 14- Interacciones entre algunos medicamentos y el zumo de pomelo. *Bol Ter Andal* 2000; 16(6): 22/11-23.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M^o Recalde Manrique.
 SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hoces.
 REDACCION CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Victor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, Marina de Cueto López, José A. Durán Quintana, Javier Galiana Martínez, Fernando Gamboa Antónolo, Pablo García López, Gonzalo García Molina, M.^a Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, M.^a Dolores Murillo Fernández, Julio Romero González, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre, Juan Tormo Molina, Concepción Verdú Camarasa.

DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
 FOTOCOPOSICION: Portada, S.L. Granada.
 IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.



Escuela Andaluza de Salud Pública
 CONSEJERÍA DE SALUD