

MEDICAMENTOS E INTERVALO QT

Sumario

- INTRODUCCIÓN
- ¿QUÉ ES EL INTERVALO QT?
- ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE EL INTERVALO QT? TORSADE DE POINTES (TDP)
- FACTORES DE RIESGO
- MEDICAMENTOS Y TDP
- ¿HAY QUE REALIZAR ECG?
- INFORMACIÓN AL PACIENTE
- PRESCRIPCIÓN PRUDENTE DE MEDICAMENTOS QUE ALARGAN EL QT

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

INTRODUCCIÓN

La muerte súbita cardíaca es una de las causas más comunes de muerte cardiovascular en los países desarrollados. En su mayor parte, se producen por una arritmia ventricular aguda, precedida de alteraciones en la repolarización. Un factor de riesgo importante para estas alteraciones es el uso de fármacos que prolongan el intervalo QT¹. De hecho, en los últimos años numerosos medicamentos han sido retirados del mercado o han visto restringidas sus indicaciones o condiciones de uso debido a su capacidad de prolongar el intervalo QT y provocar arritmias fatales. La prolongación del intervalo QT, con o sin el efecto proarrítmico asociado, es, junto a la hepatotoxicidad, la causa más común de retiradas de fármacos comercializados^{2,3}. Son conocidas las retiradas hace años de cisaprida, astemizol y terfenadina, así como las recientes alertas relativas a escitalopram, citalopram, domperidona, ondansetrón...

En este boletín se pretende hacer un repaso de algunos aspectos relacionados con este efecto adverso, los factores de riesgo asociados, el papel de las interacciones medicamentosas, y las pautas a seguir para prevenir en lo posible su aparición.

¿Qué es el intervalo QT?

El intervalo QT del ECG es el tiempo entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T y representa el tiempo comprendido entre la despolarización y la repolarización ventricular (ver figura 1)⁴.

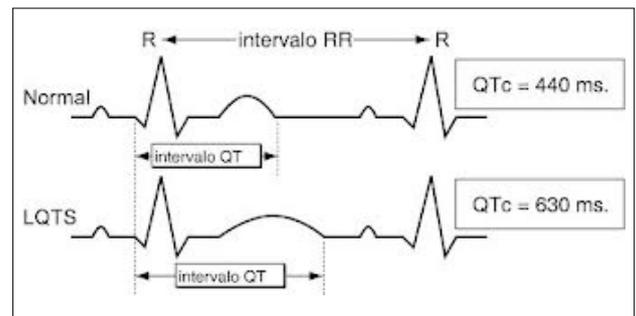
La duración del intervalo QT depende de la frecuencia cardíaca, la edad y el sexo⁴. Aunque hay controversia en la literatura sobre la forma más adecuada de medirlo, es habitual hacerlo en la derivación II del ECG de 12 derivaciones. Debido a que se correlaciona inversamente con la frecuencia cardíaca, se debe corregir por este factor. La fórmula del intervalo QT corregido (QTc) más utilizada es la fórmula de Bazett. Esta fórmula infraestima y sobreestima la duración del intervalo QT en bajas y altas frecuencias respectivamente, por lo que en estos casos se ha propuesto el uso de otras fórmulas^{5,6}. La forma más adecuada de medir el intervalo QT es la manual⁶, pero en algunos electrocardiogramas viene recogido el dato, lo que puede servir de orientación sobre su valor.

$$QTc_{\text{corregido}} (QTc) = \text{intervalo QT} / \sqrt{RR}$$

Cerca del 90% de la población tiene un valor de QTc entre 380 y 440 ms, que es el rango considerado como normal, siendo los valores que presentan las mujeres ligeramente más elevados que los de los hombres. Un QTc mayor de 470 ms

en hombres y 480 ms en mujeres, en ausencia de medicamentos u otra condición médica que se sabe afectan a este intervalo, debe considerarse anormalmente prolongado. La prolongación del QTc por encima de 500 ms o el aumento de 60 ms respecto al valor basal confieren un incremento del riesgo de Torsade de Pointes (TdP), que debe conllevar una rápida reevaluación del riesgo/beneficio del tratamiento y la consideración de otras alternativas terapéuticas, además de la investigación de factores de riesgo subyacentes^{2,7,8}.

Figura 1. Intervalo QT en el ECG. (Tomada de ref 7)



LQTS: Long QT syndrome (síndrome de QT largo); ms: milisegundo.

¿Por qué es importante el intervalo QT? Torsade de Pointes

La denominada Torsade de Pointes (TdP) es un tipo particular de taquicardia ventricular polimórfica, potencialmente mortal, que se corresponde con un trazado electrocardiográfico característico y asociado a un alargamiento del intervalo QT. La TdP es a menudo autolimitada y de corta duración pero, si se prolonga el tiempo suficiente, puede provocar síncope, degenerar en fibrilación ventricular (15-20 % de casos), y a veces, parada y muerte súbita cardíaca^{3,9}.

El síndrome del QT largo (SQTL) puede ser congénito (prevalencia estimada de 1 entre 2.000-2.500 nacidos vivos), aunque en la mayoría de los casos es adquirido. Una de las causas más frecuentes del SQTL adquirido es la administración de ciertos medicamentos, especialmente si concurren otros factores de riesgo. En los últimos años se ha establecido la existencia de pacientes con predisposición genética que, aunque presentan un QT normal o límite, son más susceptibles de presentar un alargamiento del intervalo QT por exposición a fármacos^{1,8}.

Aunque la prolongación del intervalo QT se reconoce como un marcador imperfecto del riesgo arritmogénico de los distintos medicamentos, en general se da una relación cualitativa entre la prolongación del intervalo QT y el riesgo de TdP^{2,10}. La incidencia de TdP con un determinado medicamento puede ser muy baja, pero la elevada mortalidad asociada hace que cobre especial importancia cuando el medicamento en cuestión se consume en grandes poblaciones, especialmente si la enfermedad para la que está indicado el fármaco es relativamente benigna o autolimitada, o si existen alternativas más seguras en el mercado^{1,3}. Las autoridades reguladoras reaccionan retirando del mercado los medicamentos afectados o restringiendo las condiciones de prescripción. Actualmente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y otras autoridades reguladoras requieren la evaluación del efecto sobre el intervalo QT de los nuevos medicamentos antes de su aprobación¹⁰. No obstante, el hecho de que antes de la aprobación de un fármaco no se hayan observado casos de TdP, dada su baja frecuencia, no excluye el riesgo de aparición de este efecto adverso grave².

Factores de riesgo

La aparición de SQTL y TdP es provocada principalmente por el uso de ciertos fármacos, si bien existen numerosos factores de riesgo predisponentes y que con frecuencia coexisten en el mismo paciente (ver tabla 1).

Medicamentos y TdP

Los fármacos más frecuentemente implicados en la aparición de SQTL pertenecen a los grupos de los antiarrítmicos, antihistamínicos, antiinfecciosos, psicotrópicos y otros como domperidona, cisaprida, ondansetrón, metadona, etc., y la mayoría de ellos actúan bloqueando de manera dosis-dependiente los canales de potasio⁵. El listado de fármacos es amplio y aumenta continuamente. En la tabla 2 se recogen los más citados en la bibliografía.

Es difícil determinar el riesgo absoluto o comparativo de provocar TdP de los distintos fármacos asociados con alargamiento del QT, dado que la mayoría de datos provienen de comunicaciones de series de casos con pocos pacientes y además no siempre este alargamiento se traduce en arritmias graves^{1,5}. De hecho, cerca de la mitad de los pacientes con SQTL nunca tendrán síntomas⁷. El Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT) mantiene una web actualizada (www.qtdrugs.org) con el listado de los fármacos a evitar en pacientes con síndrome de QT largo congénito, así como un listado de fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, clasificados en tres categorías de riesgo (ver tabla 2)¹¹.

Tabla 1. Factores de riesgo de SQTl y TdP^{4,5,8}

- Uso de fármacos que prolongan el QT.
 - Interacciones de medicamentos (uso concomitante de más de un medicamento que prolonga el intervalo QT o uso concomitante con inhibidores del metabolismo).
 - Dosis altas, sobredosis, infusión rápida de medicamentos IV.
- Alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia).
- Sexo femenino.
- Edad avanzada.
- Bradicardia.
- Cardioversión reciente de fibrilación auricular a ritmo sinusal.
- Enfermedad cardiovascular (ICC, IAM previo, HVI, ictus...).
- Insuficiencia renal o hepática.
- Hipertiroidismo/hipotiroidismo.
- Intervalo QT prolongado basal.
- Historia familiar de intervalo QT largo.

✘ Riesgo de TdP

Existe evidencia considerable que apoya la conclusión de que estos fármacos, cuando se usan según las indicaciones de ficha técnica, pueden prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de TdP en algunos pacientes.

◆ Posible riesgo de TdP

Existe evidencia considerable que apoya la conclusión de que estos fármacos, cuando se usan según las indicaciones de ficha técnica, pueden prolongar el intervalo QT, pero actualmente hay evidencia insuficiente del aumento de riesgo de TdP.

■ Riesgo condicional de TdP

Existe evidencia considerable que apoya la conclusión de que estos fármacos pueden prolongar el intervalo QT, y por lo tanto aumentar el riesgo de TdP, pero sólo en determinadas circunstancias (por ejemplo, dosis excesivas, interacciones con otros fármacos, etc...).

Por otra parte, también tienen capacidad de producir TdP aquellos medicamentos que provocan hipopotasemia por diversos mecanismos (ver tabla 3) y los fármacos bradicardizantes (ver tabla 4)⁹.

Hay que resaltar la importancia de las **interacciones medicamentosas**, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas. En cuanto a las primeras, la concentración plasmática de un fármaco que prolonga el intervalo QT se puede ver aumentada por la administración concomitante de otro medicamento o alimento que inhiba su metabolismo, principalmente por inhibición del citocromo p450, como eritromicina, ketoconazol[#], zumo de pomelo, etc. La interacción farmacodinámica se dará cuando se administren de forma conjunta fármacos que prolonguen el QT directa o indirectamente (p. ej.: diuréticos que producen hipopotasemia) (tablas 2-4)^{1,2}.

[#] Nota: Se recuerda que el 29 de julio de 2013 se publicó la Nota de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que comunica la suspensión de comercialización de ketoconazol en comprimidos, debido al riesgo de alteraciones hepáticas (ver enlace en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_21-2013-ketoconazol.pdf)

¿Hay que realizar ECG?

No hay evidencia de cómo evaluar de manera efectiva el riesgo en pacientes individuales y no está claro que el ECG sirva para predecir qué pacientes pueden desarrollar arritmias cardíacas graves. No parece práctico ni coste-efectivo, por tanto, realizar un ECG a todos los pacientes en los que se considere utilizar un medicamento con efectos potenciales sobre el QT^{2,12}.

Se recomienda considerar la medición del intervalo QT en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar TdP antes y después de iniciar un tratamiento con medicamentos que afectan al QT. En cualquier caso, es prudente evitar, en la medida de lo posible, estos medicamentos en aquellos pacientes con un riesgo particularmente alto (ver tabla 1)¹². El AZCERT recomienda que, si es posible, no se prescriban a pacientes con un QTc > 440 ms en mujeres o > 420 ms en hombres, vigilando que no exceda de 500 ms durante el ajuste de dosis¹¹.

Información al paciente

En caso de prescribir medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT se debe advertir al paciente de que notifique a su médico rápidamente cualquier síntoma como palpitaciones o síncope (con o sin palpitaciones), así como cualquier cambio clínico que podría llevar a una hipopotasemia, como pueden ser gastroenteritis severa o inicio de tratamiento con diuréticos^{2,5,12}.

Los pacientes con síndrome de QT largo congénito o que han sufrido algún episodio de TdP deberían conocer el listado de fármacos a evitar (algunos de ellos de dispensación sin receta médica), así como posibles interacciones.

Prescripción prudente de medicamentos que alargan el QT

1. Conocer los medicamentos que prolongan el QT (tablas 2-4).
2. Identificar a los pacientes de riesgo realizando una historia completa y determinando si existen antecedentes familiares de síndrome del QT alargado antes de prescribir estos medicamentos.
3. Evaluar el intervalo QT en pacientes de alto riesgo antes y después de prescribir fármacos con potencial de alargarlo.
4. Evitar estos fármacos en los pacientes de alto riesgo, si es posible.
5. Tener en cuenta las posibles interacciones.
6. Informar al paciente.

Tabla 2. **Medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT**¹¹

No es una lista exhaustiva. Se recomienda consultar en cada caso la lista actualizada en www.qtdrugs.org

Medicamentos		Observaciones (ver categorías riesgo)
Antiarrítmicos		
Amiodarona	✘	Riesgo de TdP, aunque se considera bajo
Disopiramida	✘	Riesgo de TdP
Dronedarona	✘	Riesgo de TdP
Flecainida	✘	Riesgo de TdP
Procainamida	✘	Riesgo de TdP
Quinidina	✘	Riesgo de TdP
Sotalol	✘	Riesgo de TdP
Antidepresivos		
Amitriptilina	■	Riesgo condicional. Riesgo de TdP con sobredosis
Citalopram	✘	Riesgo de TdP
Clomipramina	■	Riesgo condicional. Riesgo de TdP con sobredosis
Doxepina	■	Riesgo condicional

Medicamentos		Observaciones (ver categorías riesgo)
Escitalopram	✘	Riesgo de TdP
Fluoxetina	■	Riesgo condicional
Imipramina	■	Riesgo condicional. Riesgo de TdP con sobredosis
Maprotilina*		
Mirtazapina	◆	Posible riesgo
Nortriptilina	■	Riesgo condicional
Paroxetina	■	Riesgo condicional
Sertralina	■	Riesgo condicional
Trazodona	■	Riesgo condicional
Trimipramina	■	Riesgo condicional
Venlafaxina	◆	Posible riesgo
Antipsicóticos		
Amisulprida	■	Riesgo condicional. Riesgo de TdP con sobredosis
Clorpromazina	✘	Riesgo de TdP

Medicamentos		Observaciones (ver categorías riesgo)
Clozapina	◆	Posible riesgo
Droperidol	✗	Riesgo de TdP
Haloperidol	✗	Riesgo de TdP con vía IV o dosis excesiva
Litio	◆	Posible riesgo
Olanzapina	◆	Posible riesgo
Paliperidona	◆	Posible riesgo
Pimozida	✗	Riesgo de TdP
Quetiapina	◆	Posible riesgo
Risperidona	◆	Posible riesgo
Sertindol	◆	Posible riesgo
Ziprasidona	◆	Posible riesgo

Antiinfecciosos

Azitromicina	✗	Riesgo de TdP
Ciprofloxacino	■	Riesgo condicional. Riesgo de interacciones. Inhibidor metabólico
Claritromicina	✗	Riesgo de TdP
Cotrimoxazol	■	Riesgo condicional
Eritromicina	✗	Riesgo de TdP
Levofloxacino	◆	Posible riesgo
Moxifloxacino	✗	Riesgo de TdP
Norfloxacino	◆	Posible riesgo
Ofloxacino	◆	Posible riesgo
Roxitromicina	◆	Posible riesgo
Telitromicina	◆	Posible riesgo

Antifúngicos

Fluconazol	■	Riesgo condicional. Riesgo de interacciones. Inhibidor metabólico. Puede alargar el QT a dosis altas (800 mg/día)
Itraconazol	■	Riesgo condicional. Riesgo de interacciones. Inhibidor metabólico
Ketoconazol	■	Riesgo condicional. Prolonga QT y riesgo de interacciones. Inhibidor metabólico

Medicamentos motilidad gastrointestinal

Domperidona	✗	Riesgo de TdP
Ondansetrón	✗	Riesgo de TdP
Granisetron	◆	Posible riesgo

Medicamentos		Observaciones (ver categorías riesgo)
--------------	--	--

Antihistamínicos

Difenhidramina	■	Riesgo condicional. Riesgo de prolongar QT. TdP en sobredosis
Ebastina*		
Mequitazina*		
Mizolastina*		

Otros

Alfuzosina	✗	Riesgo de TdP
Amantadina	■	Riesgo condicional
Arsénico, trióxido	✗	Riesgo de TdP
Atomoxetina*		Precaución con interacciones. Evitar en síndrome de QT largo congénito
Cloroquina	✗	Riesgo de TdP
Famotidina	◆	Posible riesgo
Felbamato	◆	Posible riesgo
Fingolimod	◆	Posible riesgo
Galantamina	■	Riesgo condicional
Indapamida	◆	Posible riesgo
Metadona	✗	Riesgo de TdP
Nicardipino	◆	Posible riesgo
Metilfenidato*		Evitar en síndrome de QT largo congénito
Oxitocina	◆	Posible riesgo
Pentamidina	✗	Riesgo de TdP
Prometazina	◆	Posible riesgo
Ranolazina	◆	Posible riesgo
Ritonavir	■	Riesgo condicional
Saquinavir	◆	Posible riesgo
Solifenacina	■	Riesgo condicional
Tacrolimus	◆	Posible riesgo
Tamoxifeno	◆	Posible riesgo
Tizanidina	◆	Posible riesgo
Tolterodina	◆	Posible riesgo
Vardenafilo	◆	Posible riesgo

* Estos medicamentos no se encuentran en los listados del AZCERT, pero sí se encuentran en otras referencias⁹ y en ficha técnica advierten del riesgo de prolongación del intervalo QT.

Tabla 3. **Algunos fármacos que pueden causar hipopotasemia⁹**

- Beta-2 adrenérgicos de corta o larga duración
- Corticoides
- Diuréticos del asa, tiazidas
- Inmunosupresores: leflunomida, sirolimus...
- Insulina
- Laxantes, sobre todo los estimulantes
- Teofilina, cafeína

Tabla 4. **Algunos fármacos bradicardizantes⁹**

- Antiarrítmicos
- Anticolinesterásicos: donepezilo, galantamina, rivastigmina
- Betabloqueantes
- Brimonidina
- Digoxina
- Dihidroergotoxina
- Antagonistas del calcio: diltiazem, verapamilo
- Fingolimod
- Antianginosos: ivabradina, ranolazina
- Litio
- Opioides: metadona, fentanilo
- Ticagrelor

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Noord C, Eijgesheim M, Stricker BH. Drug-and non-drug-associated QT interval prolongation. Br J Clin Pharmacol. 2010;70:16-23.[Accedido:26/08/2013] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2909803/pdf/bcp0070-0016.pdf>
2. Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. N Engl J Med.2004;350:1013-22. [Accedido:26/08/2013] Disponible en: http://www.courses.ahc.umn.edu/pharmacy/5822/QT_prolongation_Roden_nejm_04.pdf
3. Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: does ethnicity of the thorough QT study population matter? Br J Clin Pharmacol.2012;75:347-358.[Accedido:26/08/2013] Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2012.04415.x/pdf>
4. Jayasinghe R, Kovoov P. Drugs and the QTc interval. Aust Prescr.2002;25:63-5.[Accedido:26/08/2013] Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/25/3/article/590.pdf>
5. Berul CI, Seslar SP, Zimetbaum PJ, Josephson ME. Acquired long QT syndrome.2013 UpToDate®. [Accedido:26/08/2013] Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/acquired-long-qt-syndrome?-detectedLanguage=en&source=search_result&translation=acquired+long+qt+syndrome&search=acquired+long+qt+syndrome&selectedTitle=1%7E45&provider=noProvider
6. Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. Br J Clin Pharmacol. 2012;76:48-57.[Accedido:26/08/2013] Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12040/pdf>
7. SADS Foundation USA. [Accedido:26/08/2013] Disponible en: <http://www.sads.org/Library/spanish-el-sindrome-de-QT-Largo>
8. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibling WB, Kligfield P, Menon V et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. A Scientific Statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation.Circulation.2010;121:1047-1060. [Accedido:26/08/2013] Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/121/8/1047.full.pdf+html>
9. Prescrire Redaction. Torsades de pointes médicamenteuses en bref. Rev Prescrire. 2012;32 (350 suppl. Interactions médicamenteuses).
10. Note for guidance on the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. CHMP/ICH/2/04. 2006. [Accedido:26/08/2013] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002879.pdf
11. Web de Arizona Center for Education and Research on Therapeutics [Accedido:26/08/2013] Disponible en: www.azcert.org o www.qtdrugs.org
12. Fatal arrhythmias-drugs and the QT. NPS Medicinewise. [Accedido:26/08/2013] Disponible en: <http://www.nps.org.au/publications/health-professional/nps-direct/2013/may4/drugs-QT-interval>

Fecha de revisión bibliográfica: agosto 2013

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME / MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Eusko Jaurlaritza Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

ISSN: 1575054-X