

MEDICAMENTOS Y PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

1. INTRODUCCIÓN

El intervalo QT es un parámetro electrocardiográfico que coincide en el tiempo con la sístole ventricular, tanto del periodo de despolarización como de repolarización. Se extiende desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T.

La prolongación del intervalo QT puede ser el origen de una taquicardia ventricular polimórfica denominada “torsión de puntas” (TdP o Torsades de Pointes) que puede presentarse como síncope, mareos o palpitaciones. Suele resolverse espontáneamente y, en algunos casos, produce una fibrilación ventricular y pudiera asociarse a muerte súbita cardíaca.

Este efecto adverso es producido por determinados medicamentos y en ocasiones puede conllevar a una relación beneficio-riesgo desfavorable, por lo que debe tenerse en cuenta tanto en la prescripción como en la autorización de nuevos medicamentos. Las agencias reguladoras exigen la identificación del posible riesgo de prolongación del intervalo QT durante la investigación preclínica y clínica. La prolongación del intervalo QT constituye la causa más común de retirada de fármacos comercializados, junto a la hepatotoxicidad. Así, en los últimos años se han retirado del mercado fármacos como cisaprida, astemizol, terfenadina, grepafloxacino, etc por este motivo.

2. RELACIÓN ENTRE LA PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT Y RIESGO DE TdP

Tradicionalmente se mide el intervalo QT para evaluar el riesgo de producir taquicardia ventricular TdP como efecto secundario de determinados medicamentos. No está bien establecida la correlación con el riesgo de producir TdP porque no todos los medicamentos que prolongan el intervalo QT son proarrítmicos y la no prolongación del intervalo QT no es garantía de ausencia de proarritmia. La prolongación del intervalo QT tiene por tanto un valor limitado en la seguridad cardíaca de un medicamento. El riesgo de este efecto es difícil de cuantificar.

En la mayoría de los casos el mecanismo propuesto es la alteración de la repolarización ventricular por bloqueo de los canales de potasio.

3. FACTORES DE RIESGO DE PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT Y DE OCASIONAR TdP.

- Algunos factores de riesgo como el sexo femenino, la bradicardia, alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia), el infarto agudo de miocardio o la hipertrofia ventricular izquierda favorecen la prolongación del intervalo QT.
- La utilización simultánea de medicamentos que prolongan el intervalo QT incrementa el riesgo de proarritmia. La prolongación del intervalo QT asociada a un fármaco puede estar aumentada por la administración conjunta de otro medicamento que también prolonga el intervalo QT, así como de fármacos que inhiben su eliminación sistémica por inhibición del citocromo P-450 (macrólidos, antifúngicos imidazólicos, inhibidores de la proteasa, etc.) y de medicamentos que reducen los niveles séricos de potasio (diuréticos tiazídicos, diuréticos del asa, glucocorticoides o agonistas beta-adrenérgicos).

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado alertas de seguridad sobre [citalopram](#), [escitalopram](#), [ondansetrón](#), [domperidona](#) e [hidroxizina](#) relacionadas con el riesgo de producir prolongación del intervalo QT dependiente de dosis.

- Se han identificado otros factores que predisponen a una prolongación del intervalo QT inducido por medicamentos, como las alteraciones tiroideas o la administración de dosis altas y de infusiones rápidas de fármacos que prolongan el intervalo QT..

4. MEDICAMENTOS DE USO FRECUENTE PRESCRITOS EN RECETA MEDICA QUE PRESENTAN RIESGO DE PRODUCIR TdP.

Entre los fármacos más conocidos que prolongan el intervalo QT están los antiarrítmicos. No obstante, se ha observado que hay más medicamentos que producen este efecto secundario como algunos antidepresivos, antipsicóticos, antibióticos, antivirales, antimicóticos y antieméticos, entre otros.

En el [AZCERT](#) (Centro de Arizona para la Educación e Investigación en Terapéutica) están disponibles los listados de medicamentos que prolongan el intervalo QT agrupados en tres categorías según el nivel de evidencia. Estos listados se van actualizando periódicamente teniendo en cuenta las notificaciones de las agencias reguladoras y la evidencia clínica disponible. Únicamente hay que registrarse de forma gratuita en la web para recibir dichas actualizaciones.

Las tres categorías son:

- **Riesgo definido de *Torsades de Pointes***

La evidencia disponible apoya la conclusión de que estos medicamentos alargan los intervalos QT y tienen un riesgo de TdP cuando se utiliza en las indicaciones autorizadas.

Subgrupo Terapéutico ATC	Principio activo	Principales indicaciones
A03FA Propulsivos.	Domperidona	Náuseas y vómitos
A04AA Antagonistas de receptores de serotonina (5HT3)	Ondansetrón	Náuseas, vómitos
B01AC Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina	Cilostazol	Claudicación intermitente
C01BA Antiarrítmicos de clase IA	Procainamida	Antiarrítmico
C01BD Antiarrítmicos de clase III	Amiodarona	Antiarrítmico
	Dronedarona	
C01BC Antiarrítmicos de clase IC	Flecainida	Antiarrítmico
C07AA Agentes beta-bloqueantes no selectivos.	Sotalol	Antiarrítmico
J01FA Macrólidos	Azitromicina	Infección bacteriana
	Claritromicina	
	Eritromicina	
J01MA Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	Infección bacteriana
	Levofloxacino	
	Moxifloxacino	
J02AC Derivados triazólicos	Fluconazol	Infección fúngica
N05AA Fenotiazinas con cadena lateral alifática	Clorpromazina	Esquizofrenia
N05AD Derivados de la butirofenona.	Haloperidol	Esquizofrenia, agitación, hipo, tics del síndrome de Gilles de la Tourette
N05AG Derivados de la difenilbutilpiperidina.	Pimozida	Esquizofrenia, tics del síndrome de Gilles de la Tourette
N05AL Benzamidas.	Sulpirida	Esquizofrenia, vértigo
N06AB Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.	Citalopram	Depresión, angustia, TOC
	Escitalopram	Depresión, angustia, ansiedad, TOC.
N06DA Anticolinesterasas..	Donepezilo	Enfermedad de Alzheimer

- **Posible riesgo de Torsades de Pointes**

La evidencia disponible apoya la conclusión de que estos medicamentos pueden causar prolongación del intervalo QT, pero no hay pruebas suficientes de que estos fármacos, cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas, tengan un riesgo de causar TdP.

Subgrupo Terapéutico ATC	Principio activo	Principales indicaciones
A02BA Antagonistas del receptor H2	Famotidina	Úlcera péptica. Reflujo gastroesofágico
C01EB Otros preparados para el corazón.	Ranolazina	Angina estable
C08CA Derivados de la dihidropiridina.	Nicardipino	Hipertensión arterial Hemorragia subaracnoidea. Isquemia cerebral
G04BD Antiespasmódicos urinarios.	Mirabegrón	Vejiga hiperactiva
	Tolterodina	Incontinencia urinaria Vejiga hiperactiva
G04CA Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos.	Alfuzosina	Hiperplasia benigna de próstata
J01FA Macrólidos.	Telitromicina	Infección bacteriana
J01MA Fluorquinolonas.	Norfloxacino	Infección bacteriana
	Ofloxacino	
L04AD Inhibidores de la calcineurina.	Tacrolimus	Inmunosupresor
N05AE Antipsicóticos derivados del indol	Ziprasidona	Esquizofrenia. Manía
		Trastorno bipolar
N05AH Antipsicóticos :Diazapinas, oxazepinas, y tiazepinas.	Clozapina	Esquizofrenia
	Olanzapina	Esquizofrenia
		Manía. Trastorno bipolar
Quetiapina	Esquizofrenia. Trastorno bipolar Depresión	
N05AN Litio.	Litio	Trastorno bipolar

Subgrupo Terapéutico ATC	Principio activo	Principales indicaciones
N05AX Otros antipsicóticos.	Aripiprazol	Esquizofrenia Trastorno bipolar
	Paliperidona	Esquizofrenia
	Risperidona	Esquizofrenia. Demencia. Trastorno bipolar. Alteraciones de la conducta
N06AA Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas.	Clomipramina	Depresión Angustia Enuresis nocturna Cataplejía Fobias Narcolepsia TOC
	Imipramina	Depresión Angustia Enuresis nocturna Dolor crónico
	Nortriptilina	Depresión
N06AX Otros antidepresivos	Mirtazapina	Depresión
	Venlafaxina	
N06BA Agentes simpaticomiméticos de acción central.	Atomoxetina	Trastorno hiperactivo con déficit de atención

- **Riesgo condicionado de Torsades de Pointes**

La evidencia disponible apoya la conclusión de que estos medicamentos alargan el intervalo QT y aumentan el riesgo de desarrollar TdP, pero sólo en determinadas circunstancias (dosis excesivas, interacciones con otros fármacos, etc).

Subgrupo Terapéutico ATC	Principio activo	Principales indicaciones
A02BC Inhibidores de la bomba de protones.	Pantoprazol	Reflujo gastroesofágico Úlcera gástrica/duodenal. Síndrome de Zollinger-Ellison

Subgrupo Terapéutico ATC	Principio activo	Principales indicaciones
A03FA Propulsivos.	Metoclopramida	Nauseas Vómitos
C01EB Otros preparados para el corazón.	Ivabradina	Angina estable Insuficiencia cardiaca
C03AA Tiazidas, monofármacos.	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial Edema Ascitis Insuficiencia renal Diabetes insípida
C03BA Sulfonamidas, monofármacos.	Indapamida	Hipertensión arterial
C03CA Sulfonamidas, monofármacos.	Furosemida	Edema Ascitis
	Torasemida	Insuficiencia cardíaca Insuficiencia renal Hipertensión arterial
G04BD Antiespasmódicos urinarios.	Solifenacina	Incontinencia urinaria Vejiga hiperactiva
J01XD Derivados imidazólicos.	Metronidazol	Infección por bacterias anaerobias Infección por protozoos anaerobios
J02AB Derivados imidazólicos.	Ketoconazol	Infección fúngica
J02AC Dereivados triazólicos.	Itraconazol	Infección fúngica
N05BB Derivados del difenilmetano.	Hidroxizina	Ansiedad Prurito. Urticaria
N05AL Benzamidas.	Amisulprida	Esquizofrenia
N06AA Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas.	Amitriptilina	Depresión Enuresis nocturna Dolor crónico

Subgrupo Terapéutico ATC	Principio activo	Principales indicaciones
	Doxepina	Depresión
N06AB Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.	Fluoxetina	Depresión Bulimia nerviosa TOC
	Paroxetina	Depresión TOC Ansiedad generalizada Angustia Agorafobia Fobia social Estrés postraumático
	Sertralina	Depresión
N06AX Otros antidepresivos.	Trazodona	Depresión Insomnio asociado a estados mixtos de depresión y ansiedad
N06DA Anticolinesterasas.	Galantamina	Alzheimer

En la página web del AZCERT también está disponible el listado de medicamentos que debe evitarse, si es posible, para los pacientes con Síndrome QT largo (SQTL) congénito. Este listado incluye todos los fármacos de los tres grupos anteriores, algunos estimulantes cardíacos (atomoxetina, metilfenidato), droperidol, propofol, formoterol, salmeterol

Los fármacos no incluidos en estos grupos no deben considerarse exentos de riesgo de prolongación del intervalo QT o TdP, ya que no todos los fármacos han sido adecuadamente evaluados para medir este riesgo potencial.

5. RECOMENDACIONES PARA MEJORAR EL USO SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS QUE PROLONGAN EL INTEVALO QT.

Para minimizar los posibles riesgos asociados a la utilización de estos medicamentos antes de prescribir a un paciente un medicamento que tiene capacidad de prolongar el intervalo QT, al igual que apuntan otras publicaciones -Bit, INFAC- es importante:

- Valorar los posibles factores de riesgo que pueden estar presentes (bradicardia, sexo femenino, edad avanzada, alteraciones electrolíticas, patologías cardíacas, patologías endocrinas, intervalo QT basal prolongado, etc) porque podría ser mayor el riesgo que el beneficio y estar contraindicada la prescripción.

- Evitar el uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT o que inhiben su metabolismo, porque se potencia el riesgo de producir TdP.
- No sobrepasar la dosis recomendada.
- Realizar un ECG para determinar el intervalo QT previo a la administración del medicamento con capacidad de prolongar el intervalo QT y evitar su prescripción en pacientes con un intervalo QT ligeramente prolongado.
- Tener en cuenta las dosis máximas para algunos de estos medicamentos (citalopram, escitalopram, domperidona, hidroxicina, ondansetron) para los que la AEMPS ha publicado notas de seguridad.
- Notificar cualquier sospecha de arritmia en un paciente tratado puede permitir identificar nuevos fármacos asociados a este efecto.

Autores: Manuel Sebastián Aldeanueva, Mar Álvarez García