

### FÁRMACOS Y ALARGAMIENTO DEL INTERVALO QT



#### INTRODUCCIÓN

El Síndrome del QT largo es una alteración de la actividad eléctrica del corazón que se caracteriza por un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ECG).

La prolongación del intervalo QT lleva asociado el riesgo de desarrollar arritmias potencialmente malignas. Especialmente ligada al QT prolongado está la taquicardia ventricular helicoidal o "torsades de pointes" (TdP). La TdP puede autolimitarse sin originar síntomas o provocar palpitaciones, mareos y/o síncope, o incluso degenerar en una fibrilación ventricular y una muerte súbita<sup>1</sup> de origen cardíaco.

El QT prolongado se puede deber a factores hereditarios o externos. En ocasiones un sustrato genético se pone de manifiesto por factores sobrevenidos, como la fiebre, alteraciones del medio interno y especialmente la ingesta de determinados medicamentos.

Este hecho -el QT largo inducido por fármacos- cobra especial relevancia cuando hablamos de medicamentos que puedan ser prescritos a una parte importante de la población. A la hora de recetarlos debemos considerar si existen alternativas farmacológicas más seguras<sup>2</sup>.

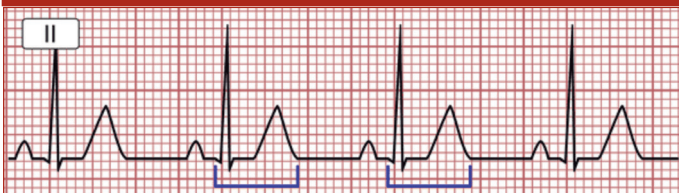
En este Infarma se pretende aportar la información necesaria para la adecuada valoración de cada paciente, así como ayudar en la toma de decisiones relacionadas con este tema.

#### MEDICIÓN DEL INTERVALO QT

El intervalo QT es el tiempo (en segundos) entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T, medible en el ECG de 12 derivaciones<sup>3</sup>. Se suele visualizar mejor en las derivaciones II, V5 y V6 (Figura 1).

El intervalo QT es un reflejo de la duración del potencial de acción de la célula muscular miocárdica, y por tanto, del tiempo que dura la despolarización y repolarización ventricular.

Figura 1. Intervalo QT en el ECG



La Frecuencia Cardíaca (FC), el sexo y la edad del paciente también influyen en la duración del intervalo QT. Por ello el parámetro que debemos contemplar es el QT corregido (QTc), que surge tras corregir el intervalo QT absoluto mediante fórmulas que tienen en cuenta estos aspectos<sup>3</sup>. Actualmente el Servicio Canario de la Salud dispone de electrocardiógrafos que facilitan el dato del QTc

Los valores considerados como normales y del QT alargado se incluyen en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores QTc (ms)

| Valor QTc  | 1-15 años | Varón Adulto | Mujer Adulta |
|------------|-----------|--------------|--------------|
| Normal     | < 440     | < 430        | < 450        |
| Prolongado | > 460     | > 450        | > 470        |

Las arritmias se asocian a valores de QTc superiores a los 500 ms<sup>4,5,6,7</sup>.

#### FACTORES DE RIESGO (FR) RELACIONADOS CON LA PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

Tabla 2. Factores de riesgo para presentar prolongación del intervalo QT y desarrollar TdP<sup>1,7,8,9,10</sup>

| Factor de Riesgo de prolongación del intervalo QT |  |
|---|--|
| Sexo  | Mujer  |
| Enfermedad cardiovascular                         | Insuficiencia cardíaca congestiva, IAM, HVI  |
| Cardioversión reciente                            | Cardioversión reciente de fibrilación auricular a ritmo sinusal  |
| Enfermedad tiroidea                               | Hipertiroidismo/ Hipotiroidismo (más frecuente)  |
| Insuficiencia renal o hepática                    | Alteración del metabolismo de los fármacos y del medio interno (iones, pH)   |
| QT largo congénito                                |  |
| QT prolongado basal                               |  |
| Historia familiar de QT largo                     |  |
| Factores de riesgo potencialmente modificables    |  |
| Interacciones farmacológicas <sup>11</sup>        | <p><b>Medicamentos que prolongan el intervalo QT (Tabla 3)</b></p> <p>Uso concomitante de un fármaco que prolonga el intervalo QT y un inhibidor del metabolismo enzimático del citocromo P450.</p> <p>Dosis altas o infusiones rápidas de fármacos que prolongan el intervalo QT</p>  |
| Alteraciones electrolíticas                       | <p><b>Fármacos que causan hipopotasemia:</b></p> <p>diuréticos de asa, tiazídicos y acetazolamida; amfotericina B (intravenosa), aminoglicósidos; antifúngicos azólicos; corticosteroides, agonistas beta-2 adrenérgicos (de acción larga o corta); teofilina, insulina, laxantes (especialmente los estimulantes), sirolimus, everolimus, temsirolimus, leflunomida, belatacept, abiraterona y otros: cafeína, regaliz, alcohol, etc.</p> |
| Bradicardia (F.C. < 60 lpm)                       | <p><b>Fármacos que causan bradicardia:</b></p> <p>Antiarrítmicos (disopiramida, flecainida, propafenona, amiodarona, dronedarona, sotalol, adenosina, vernakalant); digoxina; betabloqueantes; ivabradina, ranolazina; diltiazem, verapamilo; donezepilo, galantamina, rivastigmina; etc.</p>  |

## GRUPOS FARMACOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

Los más frecuentemente implicados son los antiarrítmicos, antihistamínicos, antimicrobianos, antieméticos, neurolépticos y antidepressivos<sup>12,13,14</sup>.

En la Tabla 3 se recogen en orden alfabético, aquellos medicamentos que presentan un "Riesgo definido", según la evidencia disponible, de producir una prolongación del intervalo QT y TdP, cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas.

En la Tabla 4, aquellos fármacos con *Riesgo Condicional* de TdP, que producen alargamiento del intervalo QT y TdP solo en determinadas circunstancias (dosis excesivas, interacciones con otros fármacos, etc).

Ambas tablas se han elaborado en base al listado AzCERT (Centro de Arizona para la Educación de Investigación en Terapéutica)<sup>15</sup>.

**Tabla 3. Fármacos con Riesgo Definido de prolongación del intervalo QT y de TdP \***

|                      |              |                 |               |
|----------------------|--------------|-----------------|---------------|
| Amiodarona           | Disopiramida | Levofloxacino   | Propofol      |
| Anagrelida           | Domperidona  | Levomopromazina | Quinidina     |
| Trióxido de Arsénico | Donepezilo   | Levosulpirida   | Roxitromicina |
| Azitromicina         | Dronedarona  | Metadona        | Sevoflurano   |
| Cloroquina           | Droperidol   | Moxifloxacino   | Sotalol       |
| Clorpromazina        | Eritromicina | Ondansetron     | Sulpirida     |
| Cilostazol           | Escitalopram | Oxaliplatin     | Terlipresina  |
| Ciprofloxacino       | Flecainida   | Pentamidina     | Vandetanib    |
| Citalopram           | Fluconazol   | Pimozida        |               |
| Claritromicina       | Haloperidol  | Procainamida    |               |

\* Todos se consideran de riesgo especial a evitar en pacientes con Síndrome de QT largo congénito

**Tabla 4. Fármacos con Riesgo Condicional de prolongación del intervalo QT y de TdP \***

|                    |                   |                         |              |
|--------------------|-------------------|-------------------------|--------------|
| Amantadina         | Fluoxetina        | Lansoprazol             | Propafenona  |
| Amisulpirida       | Fluvoxamina       | Loperamida              | Quetiapina   |
| Amitriptilina      | Furosemina        | Metoclopramida          | Quinina      |
| Anfotericina B     | Galantamina       | Metolazona              | Ranolazina   |
| Amsacrina          | Hydroclorotiazida | Metronidazol            | Sertralina   |
| Atazanavir         | Hydroxicloroquina | Olanzapina              | Solifenacina |
| Bendroflumetiazida | Hydroxizina       | Omeprazol               | Torasemida   |
| Difenhidramina     | Indapamida        | Pantoprazol             | Trazodona    |
| Doxepina           | Itraconazol       | Paroxetina              | Voriconazol  |
| Esomeprazol        | Ivabradina        | Piperacilina/Tazobactam | Ziprasidona  |
| Famotidina         | Ketoconazol       | Posaconazol             |              |

\* Todos se consideran de riesgo especial a evitar en pacientes con Síndrome de QT largo congénito

## RECOMENDACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

De forma general, se recomienda:

- Tener en cuenta siempre el riesgo de prolongación del intervalo QT que puede tener asociado un medicamento. Para ello se pueden consultar las Fichas Técnicas y Notas Informativas/alertas de la AEMPS, o enlaces on-line disponibles como el CREDIBLE-MEDS®, donde se recopilan clasificados por riesgo.
- Evaluar los FR asociados del paciente con posibilidad de prolongación del QT.
- Si un paciente presenta FR para prolongación del intervalo QT, la mejor opción es buscar otra alternativa terapéutica que no produzca este efecto adverso. Si no presenta FR, pero se sabe que es un fármaco que puede prolongar el intervalo QT, valorar de forma individualizada el riesgo/beneficio y las posibles alternativas terapéuticas disponibles.
- Corregir aquellos FR modificables, antes de comenzar un tratamiento farmacológico con uno de estos medicamentos.
- Valorar toda la medicación del paciente para tener en cuenta posibles interacciones medicamentosas que puedan incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QT. Evitar el uso concomitante de con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT o que inhiban su metabolismo o eliminación renal, ya que se puede potenciar el riesgo de aparición de TdP.
- No sobrepasar las dosis y duraciones recomendadas, sobretodo en aquellos medicamentos en los que existe Información sobre este efecto adverso.

Hay discrepancia en cuanto a si es necesaria la realización de un EKG en todos los pacientes que vayan a recibir tratamiento con un fármaco que prolongue el intervalo QT. La decisión de realizarlo debe individualizarse en función del paciente y los FR asociados. De forma general, se recomienda:

- Realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento en aquellos pacientes que presenten uno o más factores de riesgo para prolongación del intervalo QT. Pudiendo repetirse de forma periódica a lo largo de la duración del tratamiento.
- En aquellos pacientes en los que sea necesario el uso de dos medicamentos que en combinación puedan prolongar el intervalo QT, especialmente si existen factores de riesgo, es recomendable realizar un EKG antes del tratamiento y a lo largo del mismo.

Por último, es importante informar a los pacientes de los riesgos que conlleva el uso de estos medicamentos, así como de los síntomas (palpitaciones, mareos o síncope) por los que deben consultar con el médico en caso de que se produzcan mientras dura el tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rohan Jayasinghe, Pramesh Kooor. Drugs and the QTc interval. Australian Prescriber 2002; 25(3):63-65
2. Van Noord C, Eijgelshem M, Stricker BHC. Drug and non-drug-associated QT interval prolongation. Br J Clin Pharmacol. 2010;70:16-23
3. International Conference on Harmonization. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential of nonantiarrhythmic drugs. eMa/ CHMP/ICH/ 310133/2008. ICH guideline e14, 2012.
4. Courdec JP, Lopes CM. Short and Long QT Syndromes: does QT length really matter? J Electrocardiol 2010;43(5):396-399
5. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT Syndrome. J Am Coll Cardiol 2008;51:2291-2300
6. Vetter VL. Clues or Miscoes?. How to make the right interpretation and correctly diagnose Long QT Syndrome. Circulation 2007;115:2595-2598
7. Kallergis eM, Goudis Ca, Simantirakis eN, Kochiadakis Ge, vardas Pe. Mechanisms, risk factors, and arrhythmia of acquired long QT Syndrome: a comprehensive review. The Scientific World Journal 2012;1-8
8. QT interval and drug therapy. NHS. Swindon CCG & Wiltshire CCG Great Western Hospitals NHS Foundation Trust (In collaboration with Avon and Wiltshire Mental Health Partnership and Oxford Health NHS Foundation Trust) Junio 2016.
9. PostScriptExtra NHS Greater Glasgow and Clyde Medicines Information Service Drug Induced QT prolongation. Diciembre de 2012
10. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsades de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol. 2010;55:934-47.
11. Torsades de pointes médicamenteuses en bref. Guide Interactions Médicamenteuses. Rev Prescr. 2016; 606.
12. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. Prog Cardiovasc Dis. 2003;45:415-27
13. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2000;21:1216-31.
14. Villamanan E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos?. Med Clin (Barc). 2014 Mar 18;144(6):269-274
15. Listado AzCERT, disponible en: <https://crediblemeds.org/index.php/new-drug-list>

**AUTORES:** María Altabas Betancor, Erika Montes Gómez, Juan José Morales González

**Edita:** Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. ISSN: 1889-0989.

**Depósito Legal:** GC 1103-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>.



**Comité Editorial:**

**Presidente:** Alberto Talavera Déniz (Jefe de Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).

**Vocales:** Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación), Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica), María Altabas Betancor (Médico de Familia), Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica), Elena López Muñoz (Farmacéutica), Ángela Martín Morales (Farmacéutica), M<sup>a</sup> Elidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica), Tatiana Betancort García (Farmacéutica).

**Coordinadora:** Erika Montes Gómez (Medico de Familia).