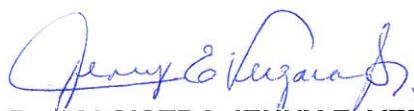


065/CNFV/DFV/DNFD

Panamá, 29 de mayo de 2015

Para: **Profesionales sanitarios**



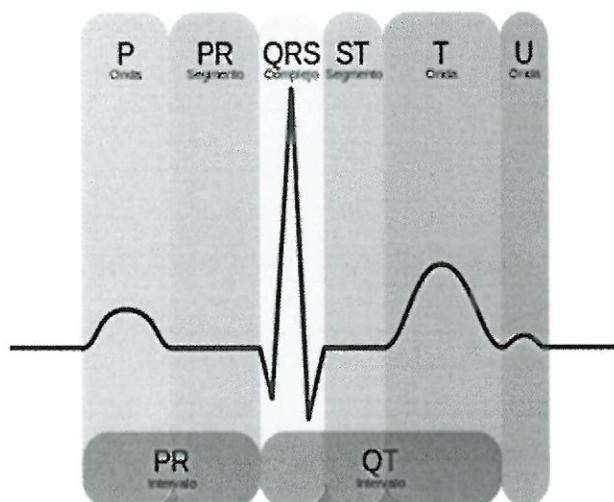
De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

MEDICAMENTOS QUE INDUCEN PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE PRESENTARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:



La actividad eléctrica del corazón se divide en dos fases: despolarización y repolarización. La despolarización resulta del flujo neto de cargas positivas (sodio y calcio) hacia el interior de la célula, lo que estimula la contracción cardiaca y se representa en el trazado electrocardiográfico por el intervalo QRS.

La repolarización es el resultado de la salida de cargas positivas (potasio) a través de la membrana hacia el exterior celular, con lo cual la célula miocárdica regresa al estado de reposo donde pueda ser nuevamente estimulada y está representada en el electrocardiograma por el segmento ST y la onda T.

El intervalo QT es un parámetro electrocardiográfico que mide la cantidad de tiempo requerido para la despolarización y repolarización ventricular, desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. Es decir, refleja la duración del potencial de acción en el miocito cardiaco.

La prolongación del intervalo QT puede ser el origen de una taquicardia ventricular polimórfica denominada Torsades de Pointes (torsión de puntas), que puede presentarse por medio de síncope, mareos o palpitaciones. Habitualmente se resuelve espontáneamente y, en algunos casos, produce una fibrilación ventricular y pudiera asociarse a muerte súbita cardiaca. Este efecto adverso que presentan determinados medicamentos conlleva que la relación beneficio/riesgo pueda ser desfavorable y deba ser tenida en cuenta tanto en la prescripción como en la autorización de un nuevo medicamento.

A lo largo de los años, la capacidad de prolongar el intervalo QT ha sido motivo de retirada de medicamentos del mercado ya que su utilización implicaba mayor riesgo que beneficio como sucedió con el astemizol, terfenadina, grepafloxacino, cisaprida, entre otros.

Factores de riesgo que aumentan la posibilidad de síndrome de QT largo y Torsades de Pointes

A menudo se presentan múltiples factores de riesgo que pueden producir una prolongación del intervalo QT y ocasionar Torsade de Pointes (Cuadro N°1).

Las mujeres presentan un intervalo QT más largo que los varones, además de una susceptibilidad mayor a la prolongación del intervalo QT inducido por medicamentos. La bradicardia también favorece una prolongación del intervalo QT, lo cual sugiere que el efecto de prolongación del intervalo QT secundario a medicamentos estará incrementado en pacientes con frecuencia cardiaca baja o con problemas de conducción aurículoventricular.

El síndrome de QT largo (SQTL) se produce por factores genéticos o adquiridos. El SQTL congénito es una enfermedad hereditaria ocasionada por determinadas mutaciones de los genes que codifican las proteínas de los canales transmembranales de sodio o potasio, prolongando la repolarización ventricular, lo cual predispone a la aparición de Torsades de Pointes. En el SQTL adquirido, la causa más frecuente es la utilización de medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Otros factores conocidos son las alteraciones electrolíticas, tanto la hipocalcemia, hipopotasemia e hipomagnesemia favorecen la prolongación del intervalo QT.

El infarto agudo de miocardio y la hipertrofia ventricular izquierda también favorecen un alargamiento mayor del intervalo QT, al igual que la insuficiencia cardiaca al prolongar la repolarización. La perfusión renal y hepática puede estar disminuida en pacientes con disfunción cardiaca, hecho que favorece una eliminación sistémica menor de los medicamentos y un mayor riesgo de proarritmia con fármacos que prolongan el intervalo QT.

El síndrome QT largo subclínico presenta un intervalo QT normal o ligeramente prolongado y es más susceptible de presentar prolongación del intervalo QT por exposición a medicamentos que tienen esta capacidad.

La utilización simultánea de medicamentos que prolongan el intervalo QT incrementa el riesgo de proarritmia. La prolongación del intervalo QT por parte de un fármaco puede ser aumentada por la administración conjunta de otro medicamento que presenta la misma propiedad farmacodinámica, así como de fármacos que inhiben su eliminación sistémica y de medicamentos que reducen los niveles séricos de potasio (diuréticos tiazídicos, diuréticos del asa, glucocorticoides y los agonistas beta-adrenérgicos).

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

Cuadro N° 1. Factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes

Factor de Riesgo	Observaciones
Sexo	Mayor en las mujeres 2-3:1
Bradicardia (enlentecimiento brusco de la frecuencia o enlentecimiento de la frecuencia tras taquicardia mantenida)	Con frecuencias cardiacas < 60 lpm
Hipocalcemia	
Hipopotasemia	Potasio sérico < 3,5 mg/dl
Hipomagnesemia	Magnesio sérico < 1,5 mg/dl
Cardioversión reciente de fibrilación auricular especialmente con medicamentos que prolongan el intervalo QT (antiarrítmicos)	Incidencia: 1-3%
Insuficiencia cardiaca congestiva	
Infarto de miocardio	
Hipertrofia ventricular izquierda	
Insuficiencia renal o hepática	
Síndrome QT largo subclínico	
Interacción farmacológica : Medicamentos que prolongan el intervalo QT. Administración concomitante de un medicamento que prolonga el intervalo QT con un inhibidor de su metabolismo	
Administración de dosis altas y de infusiones rápidas de medicamentos que prolongan el intervalo QT	Puede incrementar el intervalo QT 50 ms a las dosis estándar
Hipertiroidismo / hipotiroidismo	

Medicamentos que presentan riesgo de producción del síndrome de QT largo y Torsades de Pointes

El mecanismo por el que determinados medicamentos prolongan el intervalo QT se debe generalmente a que bloquean los canales de potasio cardiacos. La incidencia de la Torsades de Pointes producida por medicamentos no está establecida, aunque se presupone que es muy baja.

Entre los medicamentos más conocidos que prolongan el intervalo QT están los antiarrítmicos. Sin embargo, se ha observado que hay más fármacos que presentan este efecto secundario como algunos antihistamínicos, antibióticos, antivirales, antimicóticos, antieméticos, neurolépticos, antidepresivos, entre otros (Cuadro N° 2). La prolongación del intervalo QT podría darse a dosis superiores a las recomendadas o a las dosis recomendadas si se administran concomitantemente con medicamentos que inhiben el metabolismo enzimático del citocromo P450.

Cuadro N°2. Medicamentos que se han asociado con la producción del síndrome de QT largo y Torsades de Pointes

Medicamentos para enfermedades cardiovasculares	Medicamentos para trastornos neuropsiquiátricos	Medicamentos para infecciones bacterianas	Medicamentos para infecciones virales
Amiodarona ⁽¹⁾ Disopiramida ⁽²⁾ Dronedarona Flecainida Indapamida Nicardipino Procainamida Ranolazina Sotalol ⁽³⁾	Amisulprida ⁽⁴⁾ Amitriptilina ⁽⁴⁾ Clorpromazina Citalopram Clomipramina Clozapina Desipramina ⁽⁴⁾ Escitalopram Felbamato Fluoxetina Galantamina Haloperidol ⁽⁴⁾ Imipramina ⁽⁴⁾ Litio Mirtazapina Olanzapina Paliperidona Paroxetina Pimozida ⁽⁴⁾ Quetiapina Risperidona Sertindol Sertralina Tioridazina Tizanidina Trazadona Venlafaxina Ziprasidona	Azitromicina Ciprofloxacino ⁽⁴⁾ Clarithromicina Eritromicina ⁽²⁾ Levofloxacino Moxifloxacino Ofloxacino Roxitromicina Trimetoprim/ sulfametoxazol	Amantadina Atazanavir Foscarnet Pentamidina ⁽²⁾ Ritonavir Saquinavir
Medicamentos para trastornos gastrointestinales		Medicamentos para infecciones fúngicas	Otros medicamentos
Domperidona Famotidina Granisetron Octreotido Ondansetron		Fluconazol ⁽⁴⁾ Itraconazol ⁽⁴⁾ Ketoconazol ⁽⁴⁾ Voriconazol	Alfuzosina Fingolimod Lapatinib Metadona ⁽²⁾ Nilotinib Oxitocina Solifenacina Sunitinib Tacrolimus Tamoxifeno Terfenadina Toiterodina Vardenafil

■ Riesgo de Torsade de Pointes, ■ Posible riesgo de Torsades de Pointes, □ Riesgo condicional de Torsades de Pointes
 (1) Riesgo: mujeres>hombres. Riesgo bajo de Torsades de Pointes; (2) Riesgo mujeres>hombres (>2 veces); (3) Riesgo de Torsades de Pontes con sobredosis; (4) Riesgo de interacción con un inhibidor enzimático; (5) Riesgo de Torsades de Pointes con vía IV o con sobredosis.

Recomendaciones para la prescripción segura de los medicamentos que prolongan el intervalo QT

1. **Antes de prescribir a un paciente un medicamento que tiene capacidad de prolongar el intervalo QT es importante:**
 - a) Valorar los posibles factores de riesgo que pueden estar presentes (bradicardia, alteraciones electrolíticas, patologías cardiacas, endocrinas, entre otras) porque podría ser mayor el riesgo que el beneficio y estar contraindicada la prescripción.
 - b) Comprobar si se va a utilizar en combinación con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT o que inhiben su metabolismo, porque se potencia la capacidad de prolongar el intervalo QT y el riesgo de producir Torsades de Pointes.
 - c) No sobrepasar la dosis recomendada.
 - d) Realizar una medición del intervalo QT en el electrocardiograma previa a la administración del medicamento con capacidad de prolongar el intervalo QT y evitar su prescripción en pacientes con un intervalo QT ligeramente prolongado.
2. **Una vez prescrito el medicamento con capacidad de prolongar el intervalo QT es recomendable:**
 - a) Valorar la posible aparición de factores de riesgo que pueden potenciar el riesgo de proarritmia.
 - b) Cuando se precise añadir un medicamento, hay que tener en cuenta si tiene capacidad de prolongar el intervalo QT, si es un inhibidor enzimático o si potencia alguno de los factores de riesgo de desarrollo de TdP.

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

Fuentes Bibliográficas:

1. http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/C6A41120-7788-42D3-8374-38A8F2C8D727/257184/Bit_v21n1.pdf

-----última línea-----

MD

“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 06812, PANAMA 0618, PANAMA

Teléfonos: (507) 512-9404/9162 y Facsimil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa