

Sumario:

	pg.
1. Fallo renal por asociación de medicamentos: la triple whammy	1
2. Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma inducida por fármacos.....	5

FALLO RENAL POR ASOCIACIÓN DE MEDICAMENTOS: LA TRIPLE WHAMMY

Ibarra Lorente MI, Carretero Albiñana ME
Servicio de Farmacia de Atención Primaria de la GAI de Guadalajara

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los diuréticos está contrarrestado por los antiinflamatorios no esteroideos, y su uso conjunto (combinación llamada la “triple whammy”) está asociado con un incremento en el riesgo de hospitalización por fallo renal agudo. Este efecto también se asocia a los inhibidores de la ciclooxigenasa 2, y a los antagonistas del receptor de angiotensina.

INTRODUCCIÓN

La “Triple Whammy” es un término usado para describir el efecto nefrotóxico causado por la combinación de fármacos hipotensores inhibidores del sistema renina angiotensina: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina (ARAI) con diuréticos, y antiinflamatorios no esteroideos (AINES, incluyendo los inhibidores de la COX-2). Esta combinación, que se encuentra frecuentemente pautada en personas de edad avanzada, puede producir fallo renal agudo (FRA).^{1,2}

Se produce una interacción entre los tres grupos de fármacos, que puede llevar a un descenso de filtrado glomerular y por lo tanto un aumento del riesgo de FRA.

En el año 2000, Thomas MC^{3,4} acuña por primera vez el término “Triple Whammy” para hacer referencia a los efectos adversos de la combinación de IECA o ARA II, diuréticos y AINES o COXIBS, sobretudo en personas ancianas.

Se han realizado diversos estudios en España que estudian la incidencia de esta interacción así como el coste económico asociado a ella:

En el estudio realizado por Lou et al. (2002)¹, en un hospital comarcal español, se ponía de manifiesto que el 79% de los ingresos por FRA, eran de origen extrahospitalario, siendo la causa de este la depleción de volumen en el 34.2% de los casos, destacando la elevada incidencia como factor coadyuvante del FRA el tratamiento antihipertensivo (principalmente IECAS)

y/o diuréticos. En un estudio recientemente publicado por García Camín y Cols., y realizado en un hospital español¹ se concluía que la incidencia poblacional de fallo renal agudo extrahospitalario debido a la triple whammy es de 3,40 casos/1000 consumidores/año, estimándose un coste medio evitable de 214.604 euros/100.000 habitantes/año.

Chertow et al⁵ observaron que pequeños incrementos de creatinina de 0.32 o 0.4 mg/dl se asociaban con un aumento en la mortalidad, días de estancia media y suponían elevados costes económicos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Para entender cómo ocurre la triple whammy, hay que describir el mecanismo de acción de cada uno de los fármacos implicados a nivel renal^{6,7} (figura 1).

- **IECA y ARAII:** Disminuyen los niveles de angiotensina II, que actúa como un vasoconstrictor de la arteriola eferente y promueve la reabsorción de sodio. Debido a esa disminución, se dilata la arteriola eferente, disminuyendo a su vez la presión de perfusión glomerular y reduciendo así la tasa de filtración glomerular.

- **DIURÉTICOS:** inducen una disminución del volumen plasmático, lo que reduce también la tasa de filtración glomerular. El mismo efecto sucede en pacientes con deshidratación, insuficiencia cardíaca o sepsis, por lo que la combinación de IECA o ARA II con antiinflamatorios en estos casos debe también tomarse en consideración.

- **AINE:** Las prostaglandinas mantienen la dilatación de la arteriola pre-glomerular, que promueve el flujo de sangre a través del glomérulo, por tanto los **antiinflamatorios** (tanto los tradicionales como los coxibs), al inhibir su síntesis, reducen el flujo sanguíneo en el glomérulo a través de la arteriola aferente.

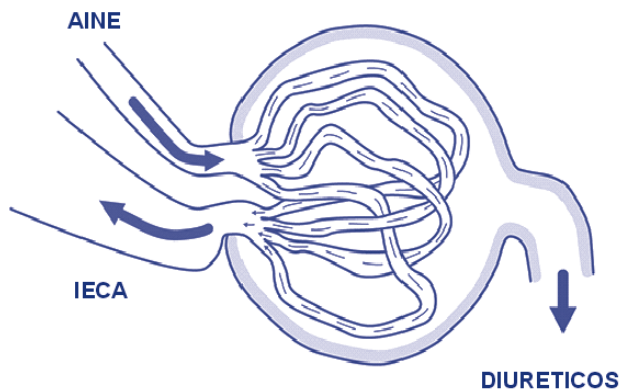


Figura 1. Mecanismo de acción sobre la nefrona.

Hay evidencias que sugieren que pacientes en tratamiento con diuréticos y AINES, pueden mantener una perfusión glomerular normal con la ayuda de la angiotensina II, pero cuando se añade un IECA o un ARAII, hay que tener precaución con esta triple asociación ya que puede producirse un FRA.

Esta asociación de fármacos se ha visto que incrementa un 30% el riesgo de fallo renal (RR 1,31; IC 1,12-1,53), siendo este aumento de riesgo aún mayor (82%) en los primeros 30 días del inicio del triple tratamiento (RR 1,82; IC 1,35-2,46).

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN

Hay que ser especialmente cautelosos cuando se use la triple combinación en pacientes con factores de riesgo para fallo renal, tales como pacientes ancianos, diabéticos, con insuficiencia renal previa, ascitis, o fallo cardíaco. Incluso los AINEs en monoterapia podrían ser de riesgo en estos pacientes.⁸

Hay varias sociedades que hacen interesantes recomendaciones para mejorar el uso de medicamentos en pacientes con enfermedad renal, y evitar riesgos, como la Kidney Diseases Improving Global Outcomes⁹. Además se debe prestar especial atención a los Criterios STOP-PP-START¹⁰ que minimizan la prescripción inadecuada en los pacientes mayores. Ha sido publicada recientemente su actualización en 2015.

Entre las principales recomendaciones están⁸:

- Evitar los AINEs en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes o enfermedades crónicas renales. Los AINEs pueden aumentar la presión sanguínea, causar retención de líquidos, y empeorar la función renal de estos pacientes. Considerar alternativas a los AINEs como paracetamol, pirazolonas, tramadol o un uso por tiempo corto de un opioide.
- Si se tiene que usar un AINE, evitar aquellos de vida media de más de 12 horas, como nabumetona (25 h), naproxeno (14 h), etoricoxib (22 h), meloxicam (20 h) o piroxicam (50 h)¹¹. Diclofenaco tópico es

seguro pues la absorción sistémica es pequeña. Si se tiene que usar un AINE en un paciente de alto riesgo, incluyendo aquellos que toman inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRA) o diuréticos, considerar monitorizar la creatinina sérica y los niveles de potasio durante varias semanas.

- En general, se deberían suspender temporalmente tratamientos potencialmente nefrotóxicos o de excreción preferentemente renal en pacientes con filtrado glomerular (FG) estimado < 60 ml/min/1,73 m² en circunstancias de enfermedad intercurrente grave, dado el riesgo de deterioro agudo de la función renal.⁹

CONTROLES DURANTE EL TRATAMIENTO

El control, una vez instaurado el tratamiento debe realizarse de la siguiente manera:

- Todos los pacientes que reciban la triple combinación deben monitorizarse durante los primeros 30 días de terapia, controlando el potasio y la creatinina sérica en la primera semana de tratamiento y después en 3-4 semanas si los parámetros están estables. Según un estudio de cohortes diseñado al efecto¹², en sólo el 10.7 % de los pacientes con esta triple asociación se suele monitorizar la creatinina sérica y el potasio.

- Para el control de la función renal, además, el filtrado glomerular es una herramienta importante. Existen ecuaciones para el cálculo de estimación del FG, que se mide en ml/min/1,73m², (ajustado a superficie corporal: 1,73 m²). Se considera insuficiencia renal por debajo de 60 ml/min/1,73m².

Las más usadas, están basadas en procedimientos de medida de creatinina estandarizados, como las derivadas del estudio Modification of Diet in Renal Disease, MDRD-4 y la ecuación MDRD-IDMS (espectrometría de masas-dilución isotópica).

Estas ecuaciones se obtienen a partir de la concentración de creatinina sérica, la edad, el sexo y la etnia, y son más exactas que la medida de la creatinina sérica aislada.

La ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) usa también métodos de creatinina estandarizados pero tiene ventajas frente a MDRD-IDMS, ya que es más exacta y mejora la capacidad predictiva del FG (entre valores de 60 y 90 ml/min/1,73m²)¹³.

- Hay publicados algoritmos de monitorización de la función renal del paciente que pueden servir de ayuda (**figura 2**)¹⁴:

- Si el filtrado glomerular disminuye o la creatinina sérica aumenta más del 30 %, reducir la dosis de IECA o ARAII a la mitad y monitorizar cada 5-7 días.
- Si la función renal no vuelve a su estado basal, o si el filtrado disminuye en un 50% o la creatinina aumenta un 50%, se debe interrumpir el tratamiento con el antihipertensivo.
- Si hay hiperpotasemia, reducir a la mitad la dosis de IECA o ARAII y controlar el potasio cada 5-7 días. Si no vuelve a su estado basal en 2-4 semanas, interrumpir el tratamiento.

MONITARIZACIÓN DE IECAS Y ARA II

K+: potasio sérico; Cr: creatinina sérica; Cr 1 mg/dL: 90umol/l; K+ 5,5 mEq/l: 5,5 mmol/l

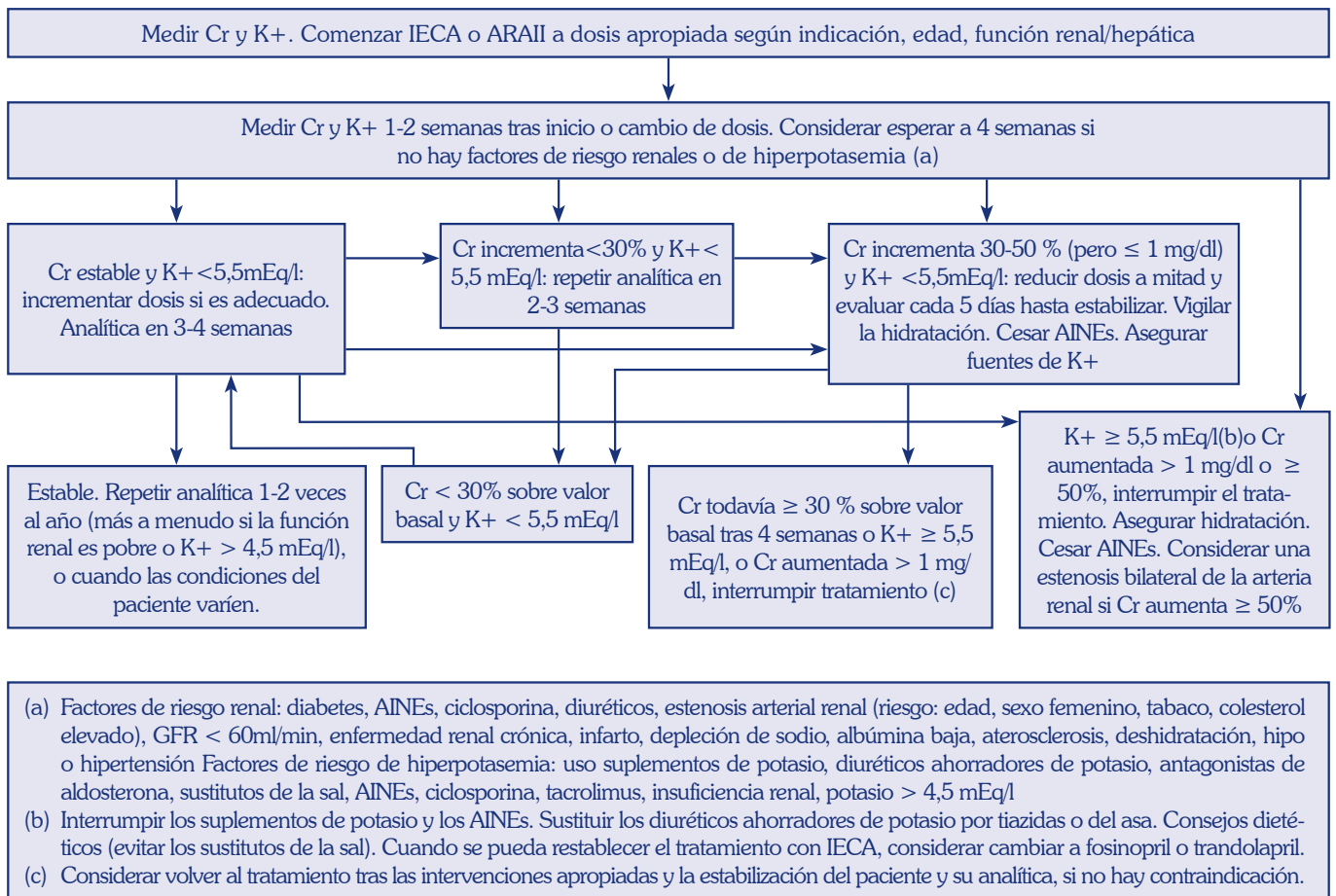


Figura 2. Monitarización de IECAS y ARA II¹⁴

- Una vez que la dosis, la creatinina sérica y el potasio están estables, monitorizar por lo menos 1-2 veces al año, o cuando cambien las condiciones del paciente. Si en esta revisión:

- El filtrado es de 30-59 ml/min/1.73 m² o el potasio es de 4.6 a 5 mEq/L, revisar cada 3-6 meses.
- En pacientes con un filtrado < 30 ml/min/1.73 m² o el potasio por encima de 5 mEq/l, vigilar cada 1-3 meses.

Cuando el paciente tenga un proceso agudo concurrente, hay que evitar la deshidratación. Si esto ocurre, suspender el diurético, y mantener el IECA o el ARAII hasta que el volumen de filtrado glomerular se haya normalizado y el paciente no esté hipotenso. Hay que asegurarse de que los pacientes sepan que hay que buscar atención médica si desarrollan síntomas de insuficiencia renal (edema, bajo flujo de orina, confusión, náuseas...)

TRATAMIENTO

Si con la retirada del medicamento no es suficiente, se instaurará el tratamiento habitual para un fallo renal agudo^{15,16}. Dada la reducción en el filtrado glomerular que acontece en el FRA, lo más frecuente es que la excreción de sodio, potasio y agua estén reducidas por lo que la sobrecarga de volumen, la hiperpotasemia y la hipona-

tremia son hallazgos frecuentes:

- Si hay **hipovolemia**: su corrección se convierte en una prioridad dentro del tratamiento. Se realiza con la reposición hidrosalina, utilizando suero salino fisiológico intravenoso en función de las necesidades del paciente, vigilando periódicamente la diuresis y el estado cardiopulmonar.
- Corrección de **alteraciones electrolíticas**:
 1. **Potasio**: monitorización regular de los niveles por la tendencia a la hiperpotasemia.
 - Hiperpotasemia leve: 5.5 – 6.5 mEq/l. Restricción de potasio en la dieta con la utilización de resinas de intercambio iónico, vigilando el efecto astringente del mismo.
 - Hiperpotasemia moderada: 6.5-7.5 mEq/l. Además de las medidas anteriores, se administra suero glucosado con insulina, favoreciendo el paso de potasio al interior celular. En caso de acidosis metabólica sobreañadida se añadirá bicarbonato.
 - Hiperpotasemia grave: > 7.5 mEq/l. El gluconato cálcico es el tratamiento de elección, debiéndose de iniciar la hemodiálisis ante FRA avanzados e hiperpotasemias graves.

2. Sodio:

- Hiponatremia leve y moderada: la restricción hídrica es obligada, excepto en situaciones de depleción de volumen.
- Hiponatremia grave: la perfusión de suero salino hipertónico constituye el tratamiento de elección.

3. Calcio:

- Hipocalcemia: frecuente en el FRA. En casos agudos sintomáticos se administra gluconato cálcico intravenoso a la vez que se inicia el aporte de calcio por vía oral (utilizado en hipocalcemias leves). Debe corregirse la acidosis metabólica si está presente, ya que la propia acidosis favorece la hipocalcemia.
- Hipercalcemia: el tratamiento basado en la hidratación con diuresis salina suele ser suficiente.

• Trastorno ácido-base:

Se inicia tratamiento cuando el pH sea inferior a 7.20. Se debe calcular el déficit de bicarbonato, administrando la mitad del resultado en forma de perfusión de bicarbonato, durante aproximadamente 30 minutos, repitiendo la valoración gasométrica tras la perfusión y repitiendo la reposición, no olvidando que siempre se realiza administrando el 50% del déficit calculado.

• Diálisis:

Tiene las siguientes indicaciones en el FRA:

- Sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión arterial grave refractaria a tratamiento.
- Creatinina plasmática > 8-10 mg/dl.
- Persistencia de alteraciones hidroelectrolíticas o ácido-base rebeldes a tratamiento médico.
- Pericarditis urémica.
- Uremia sintomática (complicaciones hemorrágicas secundarias a trombopatía, alteraciones neurológicas o hemorragia digestiva).

CONCLUSIONES

En todo tratamiento farmacológico, es fundamental alcanzar el máximo beneficio para el paciente con la máxima seguridad posible, por lo tanto deberemos tener en cuenta que:

1. Los diuréticos, sobre todo en doble y triple terapia combinada, presentan una elevada incidencia de FRA. El perfil de paciente en riesgo es el de un paciente de edad avanzada, con patología renal o cardíaca de base.
2. Siempre que se instaure este triple tratamiento se aconseja monitorizar la función renal y los niveles de potasio siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas, sobre todo los primeros 30 días, que es el periodo de mayor riesgo.
3. En caso de cualquier enfermedad concomitante, que pueda producir hipovolemia en estos pacientes, se recomienda suspender temporalmente los fármacos pertenecientes al grupo de la Triple Whammy. Se debería minimizar el uso de AINES y hacer un seguimiento de los tratamientos diuréticos, adecuando el tratamiento a la situación de cada momento.

Como ayuda a la dosificación de medicamentos en caso de insuficiencia renal adjuntamos los siguientes enlaces, publicados en el boletín INFAC¹⁷:

- Calculadoras de función renal de la Sociedad Española de Nefrología.
<http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>
Recoge diferentes fórmulas (MDRD, Cockcroft-Gault, CKD-EPL...) e incluye el cálculo del IMC. Último acceso: noviembre 2015.
- Fisterra Calculadora: Nefrología/Ajuste de las dosis de los fármacos en la insuficiencia renal crónica:
<http://www.fisterra.com/herramientas/calculmed/>

BIBLIOGRAFIA

1. García Camin RM, Cols M, Chevarria L, García Osuna R, Carreras M, Lisboa JM, Coderch J. Fracaso renal agudo secundario a combinación de inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y AINES. "La Triple Whammy". *Nefrología* 2015; 35(2): 197-206.
2. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function-the "triple whammy". *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:239-43.
3. Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs-the triple whammy. *Med J Austr.*2000;172:184-5.
4. Boyd IW, Mathew TH, Thomas MC. COX-2 inhibitors and renal failure: the triple whammy revisited. *Med J Aust.* 2000;173(5):274.
5. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3365-70.
6. HPS (Pharmacy Service Provider). Clinical Article: The Triple Whammy. Disponible en <http://www.hps.com.au/knowledge-centre/clinical-articles/clinical-article-the-triple-whammy/>.
7. Lapi F, Azoullay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346:e8525.
8. PL Detail-Document, The "Triple Whammy". Pharmacist's letter/prescriber's letter. April 2013.
9. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney Disease. Disponible en http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
10. D. O'Mahony et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing* 2015; 44:213-218.
11. Fichas Técnicas de nabumetona, naproxeno, etoricoxib, meloxicam, piroxicam. www.agemed.es.
12. Fournier J-P, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Poutrain J-C, et al. (2012) Laboratory Monitoring of Patients Treated with Antihypertensive Drugs and Newly Exposed to Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Cohort Study. *PLoS ONE* 7(3): e34187.
13. Alberto Martínez Castela et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014; 34(2):243-62.
14. PL Detail-Document, Lab Monitoring for Common medications: Condensed version. Pharmacist's letter/prescriber's letter. June 2014.
15. Gómez Carracedo A, Arias Muñana E, Jiménez Rojas C. Tratado de geriatría para residentes. Capítulo 61. Insuficiencia renal aguda. 627-636.
16. Jiménez Murillo L, Montero Pérez FJ. Medicina de Urgencias y Emergencias. Guías diagnósticas y protocolos de actuación. Madrid: Editorial Elsevier; 2003.
17. Boletín INFAC. Dosificación de medicamentos en la enfermedad renal crónica. Vol 22. Nº 1 / 2. 2014.

PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT DEL ELECTROCARDIOGRAMA INDUCIDA POR FÁRMACOS

García Díaz-Guerra MR, De la Hija Díaz MB, Arroyo Pineda V
Servicio de Farmacia Atención Primaria Gerencia de Atención Integrada Talavera de la Reina.

La prolongación del intervalo QT es una alteración de la actividad eléctrica del corazón de origen hereditario o adquirido. Ciertos medicamentos pueden ocasionar prolongación del intervalo QT que podrá causar taquicardia ventricular polimórfica, denominada torsión de puntas o "torsades de pointes". En algunas ocasiones esto podría desencadenar una fibrilación ventricular, asociándose a muerte súbita cardíaca¹. Es necesario conocer los medicamentos y los factores que pueden prolongar el intervalo QT para realizar una prescripción segura.

INTRODUCCIÓN

La muerte súbita cardíaca es una de las causas más comunes de muerte cardiovascular en los países desarrollados. Los fármacos que prolongan el intervalo QT son un factor de riesgo importante y junto a la hepatotoxicidad constituyen las causas más comunes de retirada de fármacos comercializados. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha publicado varias alertas de seguridad de medicamentos (hidroxicina, citalopram, escitalopram, ondansetrón y domperidona) relacionadas con el riesgo de prolongación del intervalo QT.

El sistema español de farmacovigilancia, hasta marzo de 2015, ha registrado 271 notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones de medicamentos que pudieran estar relacionados con el alargamiento del intervalo QT o Torsión de puntas (TdP). El 95% se clasificaron como graves y el 5,4% como mortales¹.

Actualmente, la Agencia Europea del Medicamento y otras autoridades reguladoras solicitan la evaluación del efecto sobre el intervalo QT previo a la autorización de nuevos medicamentos^{2,3}.

MECANISMO DE LA PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

El electrocardiograma es el registro gráfico de la actividad eléctrica del corazón y viene determinado por diferentes ondas y segmentos (figura 1).

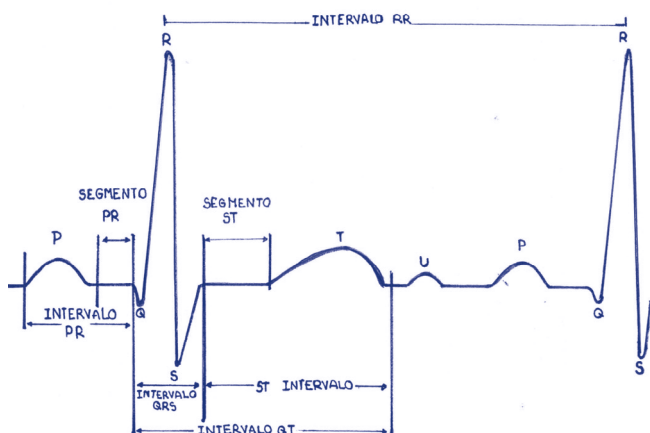


Figura 1- Ondas y segmentos del electrocardiograma. Adaptado⁴

El intervalo QT representa en el electrocardiograma el sumatorio del potencial de acción de los miocitos ventriculares. Este potencial está producido por el flujo de corrientes de iones a través de canales especializados de la membrana celular. El potencial de acción tiene 5 fases, de la 0 a la 4, que

tienen lugar entre la despolarización y repolarización cardíaca, esquematizadas en la figura 2.

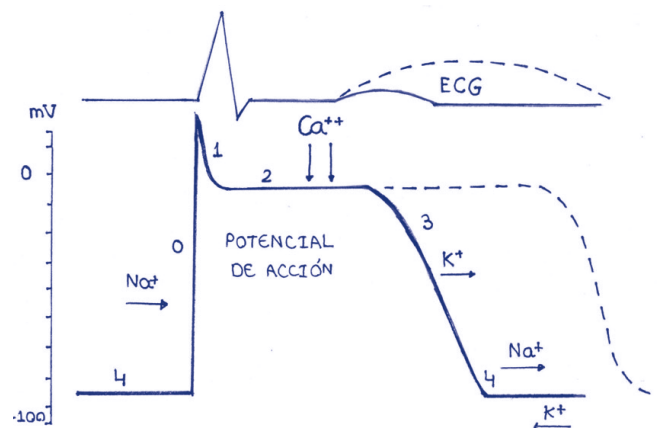


Figura 2- Potencial de acción: principales movimientos de iones. Adaptado⁵

Fase 0-Rápida despolarización por entrada rápida de Na^+ .

Fase 1-Inicio de repolarización, salida de K^+ .

Fase 2-Fase meseta; entrada de Ca^{2+} y salida lenta de K^+ .

Fase 3-Rápida repolarización por salida neta de K^+ .

Fase 4-Entrada de K^+ y salida de Na^+ .

Potencial de reposo.

La despolarización es el resultado del flujo neto de cargas positivas a través de la membrana (sodio y calcio), lo que estimula la contracción cardíaca, correspondiendo al intervalo QRS en el electrocardiograma (figura 1), mientras que la repolarización se origina por la salida de carga positiva (potasio) de la célula, que regresa al estado de reposo nuevamente (potencial negativo). Este flujo de electrones está representado en el electrocardiograma por el segmento ST y la onda T. El intervalo QT coincide en el tiempo con la sístole ventricular, comprende los periodos de despolarización y de repolarización ventricular, y se extiende desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T (figura 1)¹.

El mal funcionamiento de los canales de iones puede producir un exceso intracelular de iones positivos, provocando la prolongación de la repolarización, por lo que se incrementa la duración de potencial de acción, representado en la figura 2 por trazos discontinuos. Esto produce la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, pudiendo originar una taquicardia ventricular polimórfica, generalmente auto-

limitada, denominada TdP (figura 3). En el electrocardiograma se manifiesta con un cambio del eje del complejo QRS (retorcimiento de las puntas)¹. Esta arritmia, si se prolonga, puede evolucionar a fibrilación ventricular, o con menos frecuencia a una taquicardia ventricular sostenida, lo que origina mareos, síncope, palpitaciones y ocasionalmente la muerte^{1,3}.

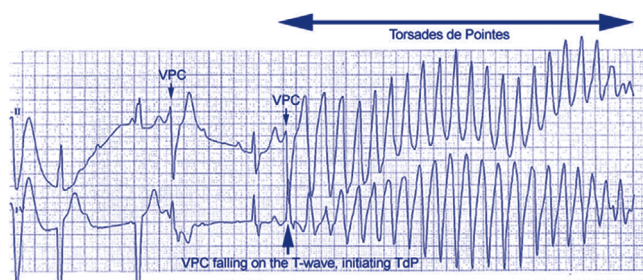


Figura 3 - Torsión de puntas⁶

CÁLCULO DEL INTERVALO QT

La duración del intervalo QT depende de la frecuencia cardíaca, la edad y el sexo, por ello es necesario calcular el intervalo QT corregido (QTc). La fórmula más utilizada es la de Bazett, en la que se corrige la frecuencia cardíaca en función de la frecuencia instantánea expresada en milisegundos (figura 4).

$$\text{Intervalo QTc} = \frac{\text{Intervalo QT}}{\sqrt{\text{Intervalo RR}}}$$

Figura 4 - Fórmula de Bazett⁷

Para obtener el intervalo QT se realiza el electrocardiograma en condiciones basales y en reposo, y evitando el periodo postprandial. Se medirá desde el principio del complejo QRS hasta el final de la onda T⁸. En el papel del electrocardiograma con estandarización normal, cada cuadrado de 1 mm equivale a 0,1 mV (altura) y 40 ms (ancho). Por tanto multiplicaremos por 40 el número de cuadrículas para obtener el resultado del intervalo QT en ms⁹.

Hay autores que proponen la utilización de otras fórmulas (Fredericia, Framingham) ya que la de Bazett infraestima el intervalo QT en bajas frecuencias y sobreestima la duración en altas frecuencias^{1,3}. Algunos electrocardiógrafos facilitan el valor QTc, que nos puede servir de orientación, aunque es más adecuado calcularlo de forma manual^{3,8}.

El 90% de la población tiene un valor QTc entre 380 y 440 ms, que es el rango considerado como normal. Un intervalo QTc mayor de 470 ms en hombres y 480 ms en mujeres, en ausencia de medicamentos u otra condición médica que afecte a este intervalo, debe considerarse anormalmente prolongado³. Las mujeres y las personas de avanzada edad tienen más probabilidad de sufrir prolongación del intervalo QT y TdP^{1,3}.

CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO

Las causas pueden ser congénitas (Síndrome Romano-Ward, Síndrome Jervell y Lange-Nielsen) o adquiridas en función de diferentes factores de riesgo:

- **Alteraciones cardíacas:** insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, miocarditis.
- **Anomalías hidroelectrolíticas:** hipopotasemia, hipomagne-

semia, hipocalcemia.

- **Enfermedad cerebrovascular:** hemorragia subaracnoidea, ictus isquémico, encefalitis, traumatismo craneal.
- **Bradicardia grave:** especialmente bloqueo cardíaco completo.
- **Alteraciones endocrinas:** hiper- e hipotiroidismo.
- **Alteraciones nutricionales:** alcoholismo, anorexia nerviosa, dieta líquida proteica, inanición.
- **Alteraciones orgánicas:** Insuficiencia renal o hepática.

Los medicamentos son la causa de origen adquirido más frecuente de prolongación del intervalo QT. Es importante considerar la farmacodinamia (mecanismo de acción) y la farmacocinética cuando se prescriben dos medicamentos que prolongan el intervalo QT^{1,4}.

No se ha establecido que grado de prolongación del intervalo QT se asocia con la aparición de arritmias graves para cada fármaco, aunque generalmente las arritmias aparecen con un intervalo igual o superior a 550 ms¹⁰.

FARMACOS QUE PUEDEN PROLONGAR EL INTERVALO QT

Existen diversas fuentes que nos ofrecen listados de medicamentos con riesgo de producir TdP. El centro de educación e investigación de Arizona (CERT), mantiene un listado actualizado con la evidencia clínica disponible notificada por las agencias reguladoras o publicadas por PubMed. Se puede consultar en el enlace <https://www.crediblemeds.org>. El registro en esta web permite obtener a través del correo electrónico las actualizaciones del listado.

El CERT clasifica a los medicamentos de riesgo conocido, posible o condicional, según las evidencias disponibles en originar TdP:

- **Riesgo de TdP:** existen pruebas de que estos fármacos aumentan el intervalo QT. Hay riesgo de que se produzca TdP incluso en las dosis autorizadas en ficha técnica.
- **Posible riesgo de TdP:** existe pruebas de que estos fármacos pueden producir incremento del intervalo QT, cuando se usan en las indicaciones autorizadas, pero en estos momentos no son suficientes para concluir que originen TdP.
- **Riesgo condicional de TdP:** existen pruebas de que estos fármacos pueden prolongar el intervalo QT y por tanto aumentar el riesgo de TdP, sólo en circunstancias que potencian este riesgo: interacciones con otros fármacos, dosis superior a la autorizada o pacientes con factores de riesgo.

A continuación se detalla el mecanismo implicado en la prolongación del intervalo QT, de los grupos de medicamentos de riesgo para este efecto adverso:

Antiarrítmicos. La clasificación se basa en las propiedades electrofisiológicas de su mecanismo de acción: Actúan en diferentes canales iónicos cardíacos pudiendo originar la prolongación del intervalo QT. Los antiarrítmicos de la clase-Ia, **procainamida** y **disopiramida**, retrasan la repolarización por bloqueo de los canales Na⁺ y K⁺ y podrían originar TdP, incluso con dosis terapéuticas o subterapéuticas⁶.

La **flecainida**, clase-Ic, produce un bloqueo muy prolongado de los canales de Na⁺, alarga el intervalo QT, pudiendo producir TdP. Los de la clase III, **amiodarona** y **droneda-**

Tabla 1- Medicamentos con riesgo de incrementar el intervalo QT adaptada de¹

Medicamentos cardiovasculares		Medicamentos neuropsiquiátricos		Medicamentos antibacterianos		Medicamentos oncológicos	
Amiodarona Disopiramida Dronedarona Flecainida Procainamida Sotalol	R	Citalopram Clorpromazina Donepezilo Droperidol Escitalopram Haloperidol Pimozida Sulpirida	R	Azitromicina Ciprofloxacino Claritromicina Eritromicina Levofloxacino Moxifloxacino	R	Tritóxido de arsénico Vandetanib	R
Ranolazina Nicardipino	P			Norfloxacino Ofloxacino Roxitromicina Telitromicina	P	Bortezomib Crizotinib Dabrafenib Dasatinib Degarelix Eribulina mesilato Lapatinib Leuprolida Nilotinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib Tamoxifeno Vemurafenib	P
Ivabradina Furosemida Hidroclorotiazida Indapamida Torasemida	C	Apomorfin Aripiprazol Atomoxetina Clomipramina Clozapina Desipramina Imipramina Litio Mirtazapina Nortriptilina Olanzapina Paliperidona Prometazina Quetiapina Risperidona Sertindol Trimipramina Venlafaxina Ziprasidona	P	Metronidazol	C		
Medicamentos digestivos				Medicamentos antifúngicos			
Domperidona Ondansetrón	R			Pentamidina Fluconazol	R		
Famotidina Granisetón	P			Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol	C	Otros medicamentos	
Metoclopramida Pantoprazol	C			Medicamentos antivirales		Anagrelida Cilostazol Metadona Propofol Sevoflurano	R
Medicamentos antiespasmódicos urinarios				Atazanavir Foscarnet Rilpivirina Saquinavir	P		
Tolterodina Mirabegrón	P			Amantadina Ritonavir Telaprevir	C		
Solifenacina	C			Medicamentos antimaláricos			
Medicamentos antihistamínicos		Amisulprida Amitriptilina Doxepina Fluoxetina Galantamina Paroxetina Sertralina Trazodona	C	Cloroquina	R	Alfuzosina Dexmedetomidina Fingolimod Mifepristona Oxitocina Pasireotida Tacrolimus Tetrabenazina Tizanidina Vardenafilo	P
Difenhidramina Hidroxizina	C			Dihidroartemisinina + piperacuina	P		
				Hidroxicloroquina	C		

R- Riesgo de TdP, **P-** Posible riesgo de TdP, **C-** Riesgo condicional de TdP

rona bloquean los canales de K⁺, prolongando el intervalo QT, siendo este efecto dosis dependiente. La probabilidad de causar TdP con sotalol, bloqueante adrenérgico (clase II) y acción antiarrítmica (clase III), es de un 2-4% mayor en mujeres que en hombres⁶.

Antihistamínicos. La mayoría de los antihistamínicos están metabolizados en el hígado por la enzima CYP3A4 del citocromo P450. Los trastornos de repolarización se originan por inhibición del sistema de citocromo P450¹¹. Hay que tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática, sobre todo si se administra con medicamentos o alimentos (zumo de pomelo) que inhiban el CYP3A4, ya que pueden aumentar las concentraciones de los fármacos potenciando el riesgo de incrementar el intervalo QT⁶. Los antihistamínicos son medicamentos que se prescriben frecuentemente en diversas indicaciones, y en muchas ocasiones en presentaciones publicitarias. La **difenhidramina** se encuentra en la composición de jarabes antitusivos, descongestivos nasales y en comprimidos para el insomnio ocasional o para prevenir el mareo cinético.

Antipsicóticos. Los implicados en la prolongación del intervalo QT, producen bloqueo de los canales de K⁺. Este efecto es dosis dependientes y se conoce bien su relación con la

TdP. La lista es amplia, debiendo tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo conocido. El **haloperidol** actúa por bloqueo los canales de K⁺, prolongando el intervalo QT de 15-30 ms. El **droperidol** tiene un efecto similar. Es necesario monitorizar a los pacientes con factores de riesgo conocido⁶.

La **clorpromazina**, antipsicótico con efecto antiemético, también prolonga el intervalo QT por bloqueo de K⁺. La intensidad del alargamiento del intervalo QT, de los antipsicóticos atípicos varía entre los medicamentos del grupo, la mayor la experimenta **ziprasidona** y la menor **olanzapina**. El **sertindol** ha sido retirado en Estados Unidos por riesgo de producir TdP⁶. En nuestro país está autorizado para la esquizofrenia, solo en los casos de intolerancia a otros antipsicóticos¹².

Antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos bloquean los canales de Na⁺, originando alargamiento del intervalo QTc, este efecto es mayor que el originado con los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que actúan por bloqueo de los canales K⁺ ⁶. La agencia española de medicamentos y productos sanitarios publicó notas informativas de seguridad del **citalopram**¹³ y **escitalopram**¹⁴, por prolongación del intervalo QT, ajustando las do-

sis máximas recomendadas en pacientes mayores de 65 años a 20 mg/día y 10 mg/día, respectivamente.

Antibióticos. Los macrólidos azitromicina, claritromicina y eritromicina inhiben la enzima CYP3A4, prolongando el intervalo QT. La eritromicina además bloquea los canales de K⁺. Las quinolonas bloquean los canales de K⁺ por lo que si se administran con amiodarona, se suma el efecto del bloqueo de los canales de K⁺ del corazón, con mayor riesgo de TdP⁶.

Antimicóticos. Los antifúngicos azólicos inhiben la enzima CYP3A4, pudiendo prolongar el intervalo QT por lo que se debe tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo con el uso concomitante de medicamentos con el mismo mecanismo o vía de administración⁶.

PAUTAS PARA LA PRESCRIPCIÓN SEGURA

Para realizar una prescripción segura, es necesario conocer los medicamentos que producen un alargamiento del intervalo QT y previo a su prescripción se deberá:

1. Identificar a los pacientes que tienen síndrome de QT largo o antecedentes familiares que hagan sospechar este síndrome (muerte prematura sin causa conocida, sordera congénita, síncope). Será imprescindible hacer una historia completa.
2. En pacientes con riesgo, será necesario evaluar el QT antes y después de la prescripción del medicamento con efectos conocidos sobre el intervalo QT.
3. Se prestará especial atención a las interacciones, evitando la prescripción de medicamentos que tengan un efecto sumatorio en el electrocardiograma.
4. Evitar medicamentos que actúan en el equilibrio electrolítico como los diuréticos.
5. Recabar información sobre la administración de medicamentos publicitarios o alimentos que interfieren en el intervalo QT, como el zumo de pomelo.
6. Si se administran medicamentos de la tabla 1, se informará al paciente de los posibles efectos (palpitaciones, síncope)³.

Se puede encontrar información actualizada en el enlace <https://www.crediblemeds.org>, donde también se pueden consultar interacciones medicamento-medicamento en la sección "drug-drug interactions".

TRATAMIENTO DE TORSIÓN DE PUNTAS

En los pacientes con TdP que no revierte espontáneamente o que degenera en fibrilación ventricular, se debe iniciar una cardioversión eléctrica. Aquellos que estén estables pueden seguir los siguientes tratamientos:

- El magnesio intravenoso es la primera línea de tratamiento, siempre que los niveles de magnesio sean normales. Dosis de 2 g en 1-2 min seguido de infusión de 2-4 mg/min. En caso de recurrencias se repetirá en bolus de 2g⁶. En sobredosis de magnesio se utiliza como antídoto el gluconato calcico al 10%, 10-20 ml por vía intravenosa¹⁵.

- Si el paciente no responde a magnesio intravenoso se debe activar el marcapasos transcutáneo a una frecuencia de 100 lpm¹⁵.
- El potasio iv se puede utilizar en la fase aguda de incremento del intervalo QT, incluso en pacientes con potasio normal (0,5 meq/kg, media de 40 meq).
- Si el paciente no responde, se podría administrar isoprenalina, estimulante beta-adrenérgico no selectivo (cronotrópico positivo), aunque está contraindicado en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

A pacientes con bradicardia crónica se les puede implantar un desfibrilador automático.

CONCLUSIONES

1. Gran número de fármacos pueden prolongar el intervalo QT. Este efecto generalmente es dependiente de la dosis.
2. La asociación concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT tiene un efecto aditivo.
3. Para realizar una prescripción segura, se valorará la relación beneficio-riesgo en pacientes con predisposición a la prolongación de intervalo QT.
4. Es fundamental el seguimiento de los pacientes en tratamiento con estos medicamentos y que poseen factores de riesgo de prolongación de intervalo QT y de causar TdP

BIBLIOGRAFIA

1. Medicamentos y prolongación del intervalo QT. BIT de Navarra. 2013; 21 (1).
2. Medicamentos y prolongación del intervalo QT en el ECG/Torsade de Pointes. Boletín informativo de farmacovigilancia de Extremadura. 2015; 13.
3. Medicamentos e intervalo QT. INFAC. 2013; 21(6).
4. Isbister GK. Risk assessment of drug-induced QT prolongation. Australian Prescriber. 2015; 38:20-4.
5. Gomez Ochoa AM, Rodríguez Vera JM. Fisiología cardiaca. Universidad Nacional de Colombia: facultad de enfermería (acceso 2 de septiembre de 2015). Disponible en: http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/enfermeria/2005359/contenido/cardiovasc/8_5.html
6. Nachimuthu S, Assar MD and Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. Ther Adv Drug Saf. 2012; 0 (0): 1-13.
7. Pérez-Lescure Pizarro J. Medición del intervalo QT. (acceso 2 de septiembre de 2015). Disponible en: <http://continuum.aeped.es/files/herramientas/QTc.pdf>
8. Chávez E. El intervalo QT, su origen e importancia del conocimiento de fórmulas de medición en diferentes circunstancias clínicas. CorSalud 2014; 6 (1):79-78.
9. Uribe W, Duque M, Medina LE, Marín J, Velásquez E, Aristizábal J. Electrocardiografía básica. (acceso 2 de septiembre de 2015). Disponible en: <http://www.siacardio.com/wp-content/uploads/2015/01/ECG-Capitulo-1-Conceptos-b-%C3%ADsicos.pdf>
10. Milián Vázquez PM, Cruz Rodríguez M, Moreno Otero A. Fármacos que prolongan el intervalo QT del electrocardiograma. MediSur. 2006; 4 (3): 54-58.
11. Eserverri JL, Marín AM. Proyección de los nuevos antihistamínicos. Allogología et Immunopathologia. 2000; 28 (3).
12. Ficha técnica de Serdolet®. Laboratorio Lundbeck. Diciembre 2013.
13. Nota de seguridad de la AEMPS. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. MUH (FV), 19/2011.
14. Nota de seguridad de la AEMPS. Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. MUH (FV), 23/2011.
15. Muñoz Castellano J. Recomendaciones para el tratamiento de la torsade de pointes. A propósito de un caso. Semergen. 2007; 33 (7): 388-90.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCOAM.



Edita SESCOAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCOAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012