

REVISION BIBLIOGRAFICA**Fármacos que prolongan el intervalo QT del electrocardiograma.****Drugs that enlarge the QT interval of the electrocardiogram.**

Dr. Pedro Miguel Milián Vázquez ⁽¹⁾, Lic. Masiel Cruz Rodríguez ⁽²⁾, Dr. Antonio Moreno Otero ⁽³⁾.

¹ Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. ² Lic. Ciencias Farmacéuticas. Farmacia Principal Municipal de Rodas, Cienfuegos. ³ Especialista I Grado en Urología. Profesor Instructor.

RESUMEN

En este artículo se comentan las principales causas de la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, enfatizando en la principal causa: los medicamentos. Se mencionan algunos de los medicamentos que producen esta situación médica, así como los posibles mecanismos que la producen. Además, se ofrecen algunas recomendaciones relacionadas con la prescripción de fármacos que prolongan este intervalo del electrocardiograma.

Palabras clave: Electrocardiografía, síndrome de QT prolongado, prescripción de medicamentos

ABSTRACT

In this article the main causes of the enlargement of the electrocardiogram QT interval are commented, making emphasis in the main cause: drugs. Some of the drugs are mentioned that produce this clinical situation, as well as the possible mechanisms that produce it. Besides, some recommendations, related with the prescription of drugs that enlarge this electrocardiogram interval, are given.

Key words: Electrocardiography, Long QT syndrome, Prescription, drugs

INTRODUCCIÓN

En los últimos tiempos, ha aumentado el interés de los médicos por el intervalo QT del electrocardiograma. Se ha reportado tanto en adultos como en niños, un tipo de arritmia ventricular extremadamente peligrosa,

denominada torsade de pintes, debido a su prolongación, incluso en pacientes sin cardiopatía. Múltiples factores pueden ocasionar la aparición de esta situación clínica, entre ellos, el uso algunos medicamentos, sobre todo cuando se utilizan irracionalmente. A pesar de que el nivel secundario es un eslabón importante en la atención de los pacientes, la mayoría de las prescripciones se realizan en la atención primaria de salud, ⁽¹⁾ por lo que es importante que los médicos tengan los conocimientos necesarios acerca de los fármacos que prescriben, para evitar este trastorno del ritmo cardiaco, que puede llegar a ser grave. Con el propósito de estimular la búsqueda y reflexión en torno a este tema en los profesionales de la salud, en este artículo se comentan algunos aspectos relacionados con los fármacos que prolongan el intervalo QT del electrocardiograma.

DESARROLLO

El intervalo QT del electrocardiograma comprende la porción del trazado comprendido entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T y representa la despolarización y repolarización ventricular; dada la brevedad de la despolarización, el intervalo QT es más dependiente de la repolarización ^(2,3).

La actividad eléctrica del corazón está regulada por canales que controlan el flujo de iones hacia dentro y hacia fuera de las células cardíacas. La despolarización ventricular es el resultado del rápido flujo de iones sodio y calcio hacia el espacio intracelular y la repolarización se debe a la salida de iones potasio al espacio extracelular. Un mal funcionamiento de los canales de iones puede producir un exceso intracelular de iones

Recibido: 23 de septiembre de 2006

Aprobado: 10 de octubre de 2006

Correspondencia:

Dr. Pedro Miguel Milián Vázquez
Departamento de Farmacología
Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.
Calle 51 y ave 5 de septiembre. Cienfuegos, Cuba CP: 55100
email: peter@jagua.cfg.sld.cu

positivos, lo que provoca la prolongación de la repolarización ventricular; esto se traduce en el electrocardiograma como una prolongación del intervalo QT, lo que puede ocasionar una taquicardia ventricular polimórfica ⁽²⁻⁵⁾.

Esta arritmia es generalmente autolimitada, puede evolucionar a fibrilación ventricular, o con menos frecuencia, a una taquicardia ventricular sostenida; lo que origina mareos, síncope, paro cardíaco y ocasionalmente, la muerte ⁽³⁾.

El intervalo QT está sujeto a una serie de factores que pueden influir en su medición; estos pueden ser de carácter biológico, como los efectos diurnos, o técnicos, relacionados con el trazado del electrocardiograma y la variabilidad intra e inter observadores ⁽²⁾.

Los valores aceptables para el intervalo QT son de 430 milisegundos en hombres, 450 milisegundos en mujeres y 440 milisegundos en niños ^(5,6). No todos los individuos son susceptibles de padecer la prolongación del intervalo QT; se desconocen las causas exactas de este fenómeno, pero si está claro que la prolongación de este intervalo del electrocardiograma, puede tener un origen congénito o adquirido ⁽⁷⁾.

Causas de prolongación del intervalo QT ⁽²⁻⁷⁾

Congénitas:

- Síndrome Romano-Ward (autosómico dominante).
- Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (anomalía autosómica dominante asociada con sordera autosómica recesiva).

Adquiridas:

- Alteraciones cardíacas: insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, miocarditis.
- Anomalías hidroelectrolíticas: hipopotasemia, hipomagnesemia.
- Enfermedad cerebrovascular: hemorragia subaracnoidea, ictus isquémico, encefalitis, trauma craneal.
- Bradicardia grave: especialmente bloqueo cardíaco completo.
- Alteraciones endocrinas: hipertiroidismo, hipotiroidismo.
- Alteraciones nutricionales: alcoholismo, anorexia nerviosa, dieta líquida proteica, inanición.

Medicamentos.

El síndrome del QT prolongado congénito tiene una incidencia de 1/10000-15000 personas, sin diferencia de sexo, y se recoge el antecedente familiar de muerte súbita en jóvenes, en el 60 % de los casos. Dos tercios de estos pacientes presentan síntomas como síncope, convulsiones y muerte súbita; esta última se relaciona habitualmente con taquicardia ventricular del tipo torsade de pointes, que se desencadena por actividad física o emoción ⁽⁵⁾. Este dato demuestra que la mayoría de los pacientes que padecen de un síndrome de intervalo QT largo congénito, nunca padecen de torsade

de pointes, mientras que en algunos de los pacientes que sufren esta arritmia, el intervalo QT es normal poco antes de que esta aparezca ⁽³⁾. Al parecer, no basta con la prolongación del intervalo QT para padecer la arritmia, sino que se requiere además de cierta predisposición genética, aunque la causa exacta de esta situación se desconoce ⁽⁸⁾.

Existen diferentes factores que predisponen a la prolongación del intervalo QT, entre ellos, la edad avanzada, el género femenino, bajo ritmo cardíaco, anomalías electrolíticas (incluyendo hipopotasemia e hipomagnesemia), fracción de eyección ventricular baja, hipertrofia ventricular izquierda, e isquemia cardíaca ^(2,3,6).

A pesar de que la prolongación del intervalo QT no siempre conduce a la aparición de arritmia grave, el riesgo de que aparezca este efecto, es difícil de cuantificar ⁽²⁾.

Entre las causas del síndrome del intervalo QT prolongado, de origen adquirido, los medicamentos constituyen la más frecuente ^(2-5,9,10). La frecuencia de aparición de torsade de pointes asociada a medicamentos, es relativamente baja, aunque se ha observado hasta en un 10 % de los pacientes tratados con ciertos fármacos ⁽⁵⁾.

Diversos fármacos utilizados en la práctica médica habitual, se han relacionado con alteraciones del ritmo cardíaco de gravedad variable. Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar esta situación: el bloqueo de los canales de potasio, las interacciones farmacológicas a nivel farmacéutico, debido a la inhibición del metabolismo del medicamento, por otro que es un inhibidor del sistema enzimático citocromo P450 e interacciones farmacodinámicas que se producen cuando se administran dos fármacos que ejercen un efecto aditivo, sobre el bloqueo de los canales de potasio ⁽²⁻⁹⁾. Entre los medicamentos que más se relacionan con este efecto adverso, se encuentran los antiarrítmicos, sobre todo de la clase Ia como la quinidina y la procainamida y de la clase III como la amiodarona y el sotalol; algunos de los antihistamínicos H1, sobre todo los de segunda generación, como la terfenadina y el astemizol, no atraviesan la barrera hematoencefálica y no producen sedación, retirados del mercado por este motivo; algunos antipsicóticos como la tioridazina y la risperidona; algunos procinéticos como la cisaprida (retirada del mercado) y la domperidona inyectable; antidepresivos como la amitriptilina y la desipramina; antiinfecciosos como los macrólidos y las quinolonas. Dentro de estas últimas, la grepafloxacina es una de las nuevas fluorquinolonas que se retiró del mercado, al producir muerte súbita en un número considerable de los pacientes que la utilizaron ⁽²⁻⁹⁾.

El sotalol y la dofetilida producen una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, en dependencia de la dosis. Dosis superiores a 160 mg de sotalol pueden prolongar el intervalo QT. La amiodarona se asocia con

prolongación del intervalo QT, pero con muy poca frecuencia causa arritmia grave; esto puede estar relacionado con el bloqueo que producen los antiarrítmicos sobre los canales de calcio y los receptores beta adrenérgicos. De modo general, el riesgo de prolongar el intervalo QT es mayor durante los primeros días de iniciar el tratamiento con antiarrítmicos (2, 5, 8).

Existen datos epidemiológicos que asocian la administración de antipsicóticos convencionales, con la aparición de muerte súbita. Esta asociación está relacionada con la dosis (3). Al igual que la mayoría de los fármacos que producen este tipo de alteración del ritmo, bloquean los canales de potasio o de sodio, son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P450 (excepto las butirofenonas, que lo inhiben) y la mayor parte de los reportes de arritmias graves y muerte súbita, coinciden en que estas complicaciones ocurren cuando existe alguna otra condición que facilita la prolongación del intervalo QT, como la asociación con otros fármacos, alteraciones electrolíticas, insuficiencia hepática o renal, o sobredosis del fármaco (2, 3, 5, 7).

Los antimicrobianos como los macrólidos (eritromicina y claritromicina) y los antimicóticos, como el ketoconazol y el fluconazol, también se asocian a la prolongación del intervalo QT. En la mayoría de los reportes, estos fármacos aparecen asociados a otros con efectos sobre la repolarización ventricular y que prolongan el QT, por lo que básicamente son potenciadores del efecto arritmogénico de otros fármacos (2,3,5,8). Tanto los macrólidos como los antifúngicos son fuertes inhibidores del citocromo P450. Las fluorquinolonas también se han asociado esporádicamente con la aparición de torsade de pointes (2-5). Se recomienda evitar su uso simultáneamente a otros medicamentos, que pueden prolongar el intervalo QT, así como cuando existan otros factores de riesgo relacionados.

Tanto el médico prescriptor, como el profesional de las ciencias farmacéuticas que tienen a cargo una determinada población, tienen la difícil tarea de realizar una evaluación adecuada del posible riesgo del paciente de sufrir una prolongación del intervalo QT y torsade de pointes. En este sentido, es importante indagar sobre la posible existencia de factores predisponentes de riesgo de arritmia (antecedentes personales de síncope, o paro

cardíaco, de muerte súbita juvenil y de sordera congénita). Si se sospecha de la existencia de prolongación del QT, esta debe confirmarse mediante la realización de un electrocardiograma, antes de tomar la decisión sobre un tratamiento (2-5, 8).

Aunque no se ha establecido el grado de prolongación del intervalo QT que se asocia con la aparición de la arritmia grave para cada fármaco, ni a qué valor de dicha prolongación se debe suspender el tratamiento, sí se conoce que el riesgo de arritmia grave, aumenta cuando el QT es superior a 450 milisegundos y generalmente, las arritmias aparecen con valores iguales, o superiores a 550 milisegundos (3).

Para prevenir las arritmias graves, se debe evitar la administración de medicamentos asociados a la prolongación del intervalo QT en pacientes de alto riesgo (2, 3, 5). Cuando es imprescindible el uso de estos fármacos, se debe utilizar la dosis recomendada, y no deben acompañarse de otros que puedan favorecer la prolongación del intervalo QT (ya sea porque ambos se metabolizan a nivel del citocromo P450, porque inhiben este sistema metabólico, o porque tengan un efecto aditivo sobre la prolongación del QT); además es necesario mantener un seguimiento adecuado del paciente durante el tratamiento (2-5, 7). A continuación se compilan en un cuadro los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (2-9). (Cuadro 1).

CONCLUSIONES

1. Múltiples fármacos producen prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, aunque el riesgo de que ocasionen arritmia grave del tipo torsade de pointes, es difícil de considerar, pues los estudios publicados son insuficientes para ofrecer conclusiones sobre esta situación clínica.
2. La presencia de factores predisponentes es un elemento esencial en la aparición de la arritmia grave. El bloqueo de los canales de potasio y las interacciones farmacológicas a diferentes niveles, son los mecanismos responsables de esta situación clínica.
3. Es fundamental valorar la predisposición del paciente y establecer la relación beneficio-riesgo, antes de decidir un tratamiento con estos fármacos. Si es indispensable su uso, se debe realizar un riguroso seguimiento del paciente.

MEDICAMENTOS		OBSERVACIONES
Antiarrítmicos	Amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, sotalol.	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Antidepresivos	Amitriptilina, desipramina, doxepina, fluoxetina, imipramina, paroxetina, sertralina.	Riesgo poco probable. Precaución en pacientes de alto riesgo.
	Venlafaxina	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Antiinfecciosos	Azitromicina	Riesgo poco probable. Precaución en pacientes de alto riesgo.
	Ciprofloxacina	Riesgo muy poco probable.
	Claritromicina	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
	Clindamicina	Riesgo muy poco probable.
	Cotrimoxazol	Precaución en pacientes de alto riesgo.
	Eritomicina	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
	Fluconazol	Precaución en pacientes de alto riesgo.
	Gatifloxacino, levofloxacino	Riesgo posible. Evitar en pacientes de alto riesgo.
	Pentamidina	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Antipsicóticos	Clorpromacina	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
	Haloperidol, olanzapina	Precaución en pacientes de alto riesgo.
	Pimozida	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
	Quetiapina, risperidona	Riesgo posible. Evitar en pacientes de alto riesgo.
	Tioridazina, ziprasidona	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
	Pimozida	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
	Quetiapina, risperidona	Riesgo posible. Evitar en pacientes de alto riesgo.
	Tioridazina, ziprasidona	Riesgo probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
Antimigrañosos	Sumatriptan, zolmitriptan	Precaución en pacientes de alto riesgo.
Otros	Cisaprida	Riesgo probable. Retirado del mercado.
	Droperidol	Precaución en pacientes de alto riesgo.
	Felbamato, fosfenitoina, indapamida	Riesgo posible. Evitar en pacientes de alto riesgo.
	Isradipino, metadona, nicardipino	Riesgo poco probable. Evitar en pacientes de alto riesgo.
	Octreotida, ondansetron, tacrolimus, tamoxifeno	Riesgo posible. Evitar en pacientes de alto riesgo.

Cuadro 1. Medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sansó Soberats F. ¿Están nuestros médicos en condiciones de realizar con calidad el acto de la prescripción?. Rev Cub Farm. 2002; 36(Supl 2): 211-13.
2. Al-Khatib SM. Wath clinicians should know about the QT interval. JAMA. 2003; 289(16): 2120-7.
3. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Medicamentos e intervalo QT. Bol Ter Andal. 2003; 19(6): 21-24.
4. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med. 2004; 350(10): 1013-22
5. Felipe R, Garay FJ. Fármacos de uso pediátrico, QT prolongado y trastornos del ritmo cardiaco. Rev chil pediatr/en línea/ 1999/Fecha de acceso/febrero de 2000/ ; 70(6). URL disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41061999000600002&script=sci_arttext&ting=es: 11 p.
6. Jayasinghe R. Drugs and the QT interval. Aust Prescr. 2002; 25. p. 63-5.
7. Alargamiento del intervalo QT por fármacos. Butll GROC 2001; 14(2): 7-8.
8. Shah RR. The significance of QT interval in drug development. Br J Clin Pharmacol. 2002; 54(2): 188-202.
9. Curtis LH. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. Am J Med. 2003; 114(2): 135-41.