

SERVICIO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA ESPECIALIZADA
CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS (CIM) – Tfno.: 924218100 Ext. 48159
Email: cimsafeba@gmail.com – Avda. de Elvas s/n – 06080 – Badajoz

VOL. 1 Nº 21 MAYO 2012

Autor: Rangel Mayoral J.F.

Editores: Rangel Mayoral J.F.; Estepa Alonso MJ, Liso Rubio FJ.

Depósito legal: BA-069/09

MEDICAMENTOS, INTERVALO QT Y TORSADES DE POINTES

INTRODUCCIÓN⁽¹⁾

El síncope asociado con el inicio del tratamiento con quinidina es conocido desde la década de 1920. La disponibilidad de la monitorización electrocardiográfica desde la década de los 60 condujo a la identificación de la taquicardia ventricular polimórfica como mecanismo subyacente. El término “Torsade de Pointes”(TdP), se utilizó por primera vez en 1946 para describir una taquicardia ventricular específica que ocurrió en una mujer mayor con bloqueo cardíaco.

Aunque la “Torsade de Pointes” puede ocurrir en muchas situaciones (tales como paro cardíaco, etc.), habitualmente se observa en pacientes con síndrome congénito de QT largo o asociado con el tratamiento farmacológico. Algunos antecedentes del paciente podrían advertir al médico sobre un potencial aumento del riesgo. Así, mujeres de edad avanzada, personas con enfermedad cardíaca avanzada, los pacientes que reciben otros fármacos que prolonguen el intervalo QT, directa o indirectamente (por ejemplo, diuréticos que causen hipopotasemia), los pacientes con antecedentes familiares de muerte súbita, y los pacientes con un complejo régimen terapéutico que incluya los medicamentos con el potencial de inhibir la eliminación del fármaco de manera importante (eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, amiodarona, quinidina y muchos antidepresivos y antirretrovirales). Los mecanismos fisiológicos que mantienen la repolarización cardíaca normal varían entre los pacientes. Sin embargo, con la exposición a un medicamento que prolonga el intervalo QT, o el desarrollo de un factor de riesgo tal como bradicardia o hipokaliemia, hay más probabilidades de producir una prolongación mayor del intervalo QT en un paciente susceptible que en uno que no lo sea. Por otro lado, el riesgo de torsade de pointes varía incluso entre personas con grados equivalentes de prolongación del intervalo QT.

Factores de Riesgo para Torsade de Pointes (TdP) inducida por fármacos⁽¹⁾

- Sexo femenino
- Hipopotasemia
- Bradicardia
- Conversión reciente desde fibrilación auricular, especialmente con un fármaco QT
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Tratamiento digitalico
- Altas concentraciones de fármacos (con la excepción de quinidina)
- Rápida velocidad de infusión intravenosa con fármacos con QT prolongado
- Prolongación del QT basal
- Síndrome de QT prolongado subclínico
- Polimorfismos de los canales de iones
- Hipomagnesemia grave

Identificación de fármacos que causan Torsade de Pointes⁽¹⁾

La relación entre la TdP, un efecto farmacológico clínico, y los cambios en la fisiología molecular y celular (bloqueo de I_{kr} y la prolongación del potencial de acción) es imperfecta. Algunos fármacos (verapamilo y amiodarona) raramente producen TdP debido a bloqueo de I_{kr} . Por tanto, es probable que otras acciones farmacológicas están también involucradas (acciones que previenen TdP tanto directamente (por ejemplo, por bloqueos precoces después de despolarizaciones) o indirectamente, mediante saturación de la prolongación del potencial de acción que precede a una arritmia. Así, la amiodarona habitualmente prolonga el intervalo QT a más de 500 mseg, pero rara vez produce TdP. Terfenadina un potente bloqueante de I_{kr} que puede producir TdP, no prolonga los potenciales de acción en estudios de fibras de Purkinje cardíacas de perros. Por tanto, es difícil, predecir si un medicamento causará TdP en un paciente concreto o en una población de pacientes. La prolongación del intervalo QT de los fármacos antiarrítmicos, representa uno de los extremos del espectro de riesgo; TdP se desarrolla en más del 1% de los pacientes que reciben estos principios activos (a excepción de amiodarona). Este resultado se puede predecir fácilmente: en grandes grupos de pacientes, estos medicamentos se ha demostrado que pueden bloquear I_{kr} , aumentar la duración de los potenciales de acción y prolongar la media del intervalo QT (generalmente, más de 50 mseg.).

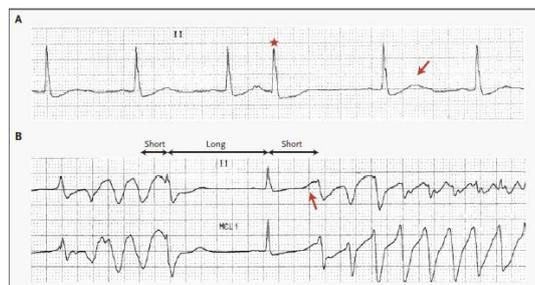


Figura 1. Electrocardiograma de una paciente tratada con Sotalol para fibrilación auricular.

MEDICAMENTOS, INTERVALO QT Y TORSADES DE POINTES

Los fármacos que se muestran a continuación en la tabla principal, se clasifican en 3 grandes categorías, en función del riesgo de producir incremento del intervalo QT y/o TdP⁽²⁻⁶⁾:

Possible riesgo de TdP: hay evidencia sustancial de que estos medicamentos pueden prolongar el intervalo QT, pero no hay pruebas suficientes que haya riesgo de producir TdP si se utiliza según las condiciones de la ficha técnica.

Riesgo condicional de TdP: hay evidencia que estos medicamentos pueden prolongar el intervalo QT y tiene riesgo de TdP, pero sólo bajo ciertas condiciones (dosis excesiva, interacción farmacológica, etc.).

Riesgo de TdP: hay evidencia sustancial de estos fármacos prolongan el intervalo QT y tienen riesgo de TdP cuando se utiliza en las condiciones de la ficha técnica.

Principio Activo	Nombre Comercial	Clase / Uso Clínico	Comentarios	Riesgo
Alfuzosina	Benestan®	Alfa-bloqueante / Hiperplasia prostática benigna		Possible riesgo de TP
Amantadina	Amantadina®	Dopaminérgico / Antiviral / Antiinfeccioso / Enfermedad de Parkinson		Possible riesgo de TP
Amiodarona	Trangorex®	Antiarrítmico / Ritmo cardíaco anormal	Mujeres > Hombres / Riesgo de TP bajo	Riesgo de TP
Amisulpirida	Solian®	Antipsicótico atípico / Esquizofrenia	Riesgo de TdP con sobredosis	Riesgo condicional de TP
Amitriptilina	Tryptizol®	Antidepresivo tricíclico / Depresión	Riesgo de TdP con sobredosis	Riesgo condicional de TP
Astemizol	Suspensión de comercialización	Antihistamínico / Rinitis Alérgica		Riesgo de TP
Atazanavir	Reyataz®	Inhibidor de la Proteasa / Infección por VIH		Possible riesgo de TP
Azitromicina	Zitromax®, Azitromicina®	Antibiótico / Infección bacteriana		Riesgo de TP
Ciprofloxacino	Ciprofloxacino®; Rigoran®	Antibiótico / Infección bacteriana	Riesgo por interacción farmacológica	Riesgo condicional de TP
Cisaprida	Prepulsid®	Estimulante gastrointestinal / Procinético	Mujeres > Hombres	Riesgo de TP

MEDICAMENTOS, INTERVALO QT Y TORSADES DE POINTES

Principio Activo	Nombre Comercial	Clase / Uso Clínico	Comentarios	Riesgo
Citalopram	Prisdal [®] , Seropram [®] , Citalopram [®]	Antidepresivo / Depresión		Riesgo de TP
Claritromicina	Claritromicina [®] , Klacid [®]	Antibiótico / Infección bacteriana		Riesgo de TP
Clomipramina	Anafranil [®]	Antidepresivo tricíclico / Depresión		Riesgo condicional de TP
Cloroquina	Resochin [®]	Antimalárico / Malaria		Riesgo de TP
Clorpromazina	Largactil [®]	Antipsicótico / Antiemético / Esquizofrenia / Náuseas		Riesgo de TP
Clozapina	Leponex [®]	Antipsicótico / Esquizofrenia		Posible riesgo de TP
Difenhidramina	Benadryl [®] , Soñodor [®]	Antihistamínico / Rinitis Alérgica, insomnio	Riesgo de QT incrementado / Riesgo de TdP con sobredosis	Riesgo condicional de TP
Disopiramida	Dicorynan [®] , Rhythmodan [®]	Antiarrítmico / Ritmo cardíaco anormal	Mujeres > Hombres	Riesgo de TP
Domperidona	Motilium [®] , Domperidona [®]	Antiemético / náuseas		Riesgo de TP
Doxepina	Sinequan [®]	Antidepresivo tricíclico / depresión		Riesgo condicional de TP
Dronedarona	Multaq [®]	Antiarrítmico / Fibrilación Auricular		Posible riesgo de TP
Droperidol	Xomolix [®]	Sedante; antiemético / Anestesia, náuseas		Riesgo de TP
Eribulina	Halaven [®]	Antineoplásico / Cáncer de mama metastásico		Posible riesgo de TP

MEDICAMENTOS, INTERVALO QT Y TORSADES DE POINTES

Principio Activo	Nombre Comercial	Clase / Uso Clínico	Comentarios	Riesgo
Eritromicina	Eitrogobens [®] , Pantomicina [®]	Antibiótico; Estimulante gastrointestinal (GI) / Infección bacteriana; aumento de la motilidad GI	Mujeres > Hombres	Riesgo de TP
Escitalopram	Escitalopram [®] , Esertia [®] , Cipralex [®]	Antidepresivo / Depresión Mayor / Ansiedad		Posible riesgo de TP
Famotidina	Tagamet [®] , Pepcid [®]	Antagonista H2 / Úlcera Péptica, ERGE		Posible riesgo de TP
Felbamato	Taloxa [®]	Antiepiléptico / convulsiones		Posible riesgo de TP
Fingolimod	Gilenya [®]	Inmunosupresores / Esclerosis múltiple		Riesgo de TP
Flecainida	Apocard [®]	Antiarrítmico / Ritmo cardíaco anormal		Riesgo de TP
Fluconazol	Fluconazol [®] , Loitin [®]	Antifúngico / Infección fúngica	Puede incrementar QT a altas dosis (800 mg/día). Riesgo por interacción farmacológica	Riesgo condicional de TP
Fluoxetina	Reneuron [®]	Antidepresivo / Depresión		Riesgo condicional de TP
Foscarnet	Foscavir [®]	Antiviral / Infección por VIH		Posible riesgo de TP
Fosfenitoina	-	Antiepiléptico / convulsiones		Posible riesgo de TP
Galantamina	Reminyl [®]	Inhibidor de la Colinesterasa / Enfermedad de Alzheimer, Demencia		Riesgo condicional de TP

MEDICAMENTOS, INTERVALO QT Y TORSADES DE POINTES

Principio Activo	Nombre Comercial	Clase / Uso Clínico	Comentarios	Riesgo
Granisetron	Granisetron®, Kytril®	Antiemético / náuseas y vómitos		Posible riesgo de TP
Haloperidol	Haloperidol®	Antipsicótico / Esquizofrenia, agitación	Cuando se administra intravenosamente o a dosis mayores de las recomendadas, el riesgo de muerte súbita, prolongación de QT y TdP se incrementa	Riesgo de TP
Hidrato de Cloral	Hidrato de Cloral (Fórmula Magistral)	Sedante / Sedación / Insomnio		Posible riesgo de TP
Imipramina	Tofranil®	Antidepresivo tricíclico / Depresión	Riesgo de TdP con exceso de dosis	Riesgo condicional de TP
Indapamida	Tertensif®	Diurético / Estimulación de la diuresis		Posible riesgo de TP
Itraconazol	Canadiol®, Hongoseril®, Itraconazol®	Antifúngico / Infección fúngica	Riesgo por interacción farmacológica	Riesgo condicional de TP
Ketoconazol	Ketoconazol®; Fungarest®	Antifúngico / Infección fúngica	Aumenta el intervalo QT Riesgo por interacción farmacológica ó inhibición metabólica	Riesgo condicional de TP
Lapatinib	Tyverb®	Citostático / Cáncer de mama metastásico		Posible riesgo de TP
Levofloxacino	Levofloxacino®, Tavanic®	Antibiótico / Infección bacteriana		Posible riesgo de TP
Litio	Plenur®	Antimaníaco / Enfermedad bipolar		Posible riesgo de TP
Metadona	Metasedin®, Metadona® (Fórmula Magistral),	Agonista opiáceo / Control del dolor, dependencia narcótica	Mujeres > Hombres	Riesgo de TP

MEDICAMENTOS, INTERVALO QT Y TORSADES DE POINTES

Principio Activo	Nombre Comercial	Clase / Uso Clínico	Comentarios	Riesgo
Moxifloxacino	Actira®, Octegra®	Antibiótico / Infección bacteriana		Riesgo de TP
Nicardipino	Dagan®, Flusemide®, Lecibral®, Lincil®, Lucenfal®, Nerdipina®, Nicardipino®, Vasonase®	Antihipertensivo / Hipertensión		Posible riesgo de TP
Nilotinib	Tasigna®	Citostático / Leucemia		Posible riesgo de TP
Norfloxacino	Norfloxacino®, Noroxin®	Antibiótico / Infección bacteriana	No se ha establecido relación clara con Norfloxacino	Posible riesgo de TdP
Nortriptilina	Norfenazin®, Paxtibi®	Antidepresivo tricíclico / Depresión		Riesgo condicional de TP
Octreotido	Octreotida®, Sandostatín®	Análogo de somatostatina / Adenomas hipofisarios secretores de GH (acromegalia) ó TSH (secreción inadecuada de TSH), tumores metastásicos de células insulares (vipomas y glucagonomas), tumores carcinoides metastásicos, etc.		Posible riesgo de TP
Ofloxacino	Surnox®, Oflovir®	Antibiótico / Infección bacteriana		Posible riesgo de TP
Ondansetron	Ondansetron®, Yatrox®	Antiemético / Náuseas y vómitos		Posible riesgo de TP
Oxitocina	Syntocinon®	Oxitócico / Estimulante del parto		Posible riesgo de TP
Paliperidona	Invega®	Antipsicótico atípico / Esquizofrenia		Posible riesgo de TP
Paroxetina	Frosinor®	Antidepresivo / Depresión		Riesgo condicional de TP
Pentamidina	Pentacarinat®, Pentamidina®	Antiprotozoario / Pneumonía por Pneumocystis carinii	Mujeres > Hombres	Riesgo de TP
Pimozida	Orap®, Orap® Fuerte	Antipsicótico / Tics de Tourette	Mujeres > Hombres	Riesgo de TP
Procainamida	Biocoryl®	Antiarrítmico clase 1A / Ritmo cardíaco anormal		Riesgo de TP

MEDICAMENTOS, INTERVALO QT Y TORSADES DE POINTES

Principio Activo	Nombre Comercial	Clase / Uso Clínico	Comentarios	Riesgo
Quetiapina	Llufren®, Psicotric®, Qudix®, Quetiapina®, Seroquel®	Antipsicótico / Esquizofrenia		Posible riesgo de TP
Quinidina	Longachin®	Antiarrítmico clase 1A / Ritmo cardíaco anormal	Mujeres > Hombres	Riesgo de TP
Ranolazina	Ranexa®	Antianginoso / Angina crónica		Posible riesgo de TP
Risperidona	Risperidona®, Risperdal®	Antipsicótico / Esquizofrenia		Posible riesgo de TP
Roxitromicina	Roxitromicina®, Rulide®	Antibiótico / Infección bacteriana		Posible riesgo de TP
Sertindol	Serdolect®	Antipsicótico atípico / Ansiedad, Esquizofrenia		Posible riesgo de TP
Sertralina	Besitran®	Antidepresivo / Depresión		Riesgo condicional de TP
Solifenacina	Vesicare®	Antagonista mucarínico / Tratamiento de la vejiga hiperactiva		Riesgo condicional de TP
Sotalol	Sotapor®	Antiarrítmico / Ritmo cardíaco anormal	Mujeres > Hombres	Riesgo de TP
Sunitinib	Sutent®	Citostático / Tumor del estroma gastrointestinal (GIST), Carcinoma de células renales metastásico (CCRM), Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)		Posible riesgo de TP
Tacrolimus	Prograf®, Advagraf®	Inmunosupresor / Inmunosupresión (Trasplante)		Posible riesgo de TP
Tamoxifeno	Nolvadex®, Tamoxifeno®	Citostático / Cáncer de mama		Posible riesgo de TP
Telitromicina	Ketek®	Antibiótico / Infección bacteriana		Posible riesgo de TP
Terfenadina	Cyater®, Ternadin®	Antihistamínico / Rinitis alérgica		Riesgo de TP
Tioridazina	Meleril®	Antipsicótico / Esquizofrenia		Riesgo de TP
Tizanidina	Sirdalud®	Miorrelajante antiespástico / Espasticidad en esclerosis múltiple, mielopatías y trastornos cerebrales		Posible riesgo de TP

MEDICAMENTOS, INTERVALO QT Y TORSADES DE POINTES

Principio Activo	Nombre Comercial	Clase / Uso Clínico	Comentarios	Riesgo
Trimetoprim-Sulfametoxazol	Septtrin®, Soltrin®	Antibiótico / Infección bacteriana		Riesgo condicional de TP
Trimipramina	Surmontil®	Antidepresivo tricíclico / Depresión		Riesgo condicional de TP
Vandetanib	Caprelsa®	Antineoplásico / Cáncer Medular de Tiroides (CMT)		Riesgo de TP
Vardenafilo	Levitra®	Inhibidor de la fosfodiesterasa-5 / Vasodilatador		Posible riesgo de TP
Venlafaxina	Arafaxina®, Conervin®, Dislaven®, Dobupal®, Flaxen®, Vandral®, Venlabrain®, Venlafaxina®, Zarelis®	Antidepresivo / Depresión		Posible riesgo de TP
Vernakalant®	Brinavess®	Antiarrítmico pirrolidínico		Posible riesgo de TP
Voriconazol	Vfend®	Antifúngico / Infección fúngica		Posible riesgo de TP
Ziprasidona	Zeldox®	Antipsicótico / Esquizofrenia		Posible riesgo de TP

BIBLIOGRAFIA:

⁽¹⁾ Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. N Engl J Med 2004;350:1013-22.

⁽²⁾ DRUGDEX® Evaluations. Micromedex® Healthcare Series. Last Modified: December 15, 2011.

⁽³⁾ Drug Information Lexicomp®. Version 28.0. UpToDate Online 18.1.

⁽⁴⁾ Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (BOT). Disponible en: <http://www.portalfarma.com>

⁽⁵⁾ Base de Datos de Medicamentos de Uso Humano (CONSAEM). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscarPrincipio&idPActiv=1>

⁽⁶⁾ QT Drug Lists by Risk Groups. Arizona Center for Education and Research on Therapeutics. Diponible online en: <http://www.qtdrugs.org>