

Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo

CHRISTIAN HÖCHT, JAVIER A. W. OPEZZO, CARLOS A. TAIRA¹

Recibido: 9/2004

Aceptado: 10/2004

Dirección para separatas:

Christian Höcht, Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Batalla de Junín 956 (C1113AAD) Buenos Aires, Argentina
Tel. + (54-11)-4964-8265
Fax + (54-11)-4508-3645
E-mail: chocht@ffyba.uba.ar

RESUMEN

El síndrome QT largo adquirido es provocado principalmente por el uso de fármacos que prolongan la repolarización ventricular. Si bien es conocido que la mayoría de los antiarrítmicos presentan esta propiedad, también es compartida por alrededor de 100 drogas no antiarrítmicas. Pese a que el riesgo de proarritmia con la mayoría de estos fármacos es bajo, la incidencia de esta reacción adversa es importante debido a su amplio uso. Por otro lado, existen numerosos factores predisponentes que incrementan el riesgo de *torsade de pointes*, como la predisposición genética, el sexo femenino, la hipopotasemia y la disfunción cardíaca. Además, la mayoría de los casos de *torsade de pointes* inducido por fármacos se han detectado en pacientes tratados con más de un fármaco que presenta esta propiedad o bajo tratamiento con un inhibidor enzimático. De acuerdo con esto, la mayoría de los casos de síndrome QT largo adquirido se podrían evitar mediante una selección correcta del paciente, así como con un control adecuado de la terapia farmacológica. Por lo tanto, es de interés que los distintos profesionales de la salud estén actualizados en esta problemática y puedan aplicar medidas para evitar o reducir la incidencia de esta proarritmia.

REV ARGENT CARDIOL 2004;72:474-480.

Palabras clave

> Síndrome QT largo - Predisposición genética - Arritmia inducida por fármacos - Interacciones farmacológicas - Bloqueantes de canales de potasio - Torsade de pointes

INTRODUCCIÓN

La prolongación del intervalo QT del electrocardiograma presenta un origen congénito debido a mutaciones en canales iónicos o un origen adquirido, en general por la toma de fármacos que prolongan el intervalo QT. (1) El alargamiento de este segmento está relacionado con la aparición de pospotenciales tempranos y el aumento de la dispersión del período QT en las distintas capas del miocardio cardíaco. (1) Estas anomalías electrofisiológicas dan lugar a la aparición de *torsade de pointes*, también llamada taquicardia polimórfica ventricular, la cual suele provocar síncope, fibrilación ventricular y, en la quinta parte de los casos, muerte súbita. (2)

En el mercado farmacéutico existen más de 100 fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT. Esta reacción adversa es inducida por distintos compuestos químicos utilizados para el tratamiento de una amplia variedad de patologías, lo cual implica un alto riesgo de asociación de estos fármacos. Por otro lado, la capacidad de prolongar el período QT del electrocardiograma motivó el retiro de varios fármacos del mercado farmacéutico, entre ellos astemizol, terfenadina, mibefradil y sertindole, ya que su empleo implicaba mayor riesgo que beneficio terapéutico.

Si bien la incidencia de *torsade de pointes* inducida por fármacos no antiarrítmicos es baja, (3) dada la alta prescripción de estos fármacos existen numerosas comunicaciones clínicas que relacionan esta arritmia con su uso. (4) Por otro lado, estos fármacos se suelen administrar en pacientes que presentan factores de riesgo que incrementan notablemente la incidencia de esta reacción adversa fatal. (5)

Debido a la gravedad de esta reacción adversa originada por el uso terapéutico de drogas que prolongan la repolarización ventricular, en este trabajo de revisión se mencionarán las drogas que presentan esta propiedad y se discutirán los factores que incrementan el riesgo de aparición de este efecto adverso. Por último, se plantearán posibles soluciones que permitan reducir la incidencia de *torsade de pointes* inducida por fármacos.

Drogas que prolongan el período QT del electrocardiograma

En la Tabla 1 se enumeran los fármacos que presentan la capacidad de alargar el intervalo QT. Esta propiedad farmacológica depende del fármaco en cuestión, por lo cual es necesario indicar el riesgo que presentan los distintos fármacos en provocar taquicardia polimórfica ventricular. Los fármacos se han clasificado en tres grupos de acuerdo con la evidencia clíni-

Tabla 1
Fármacos relacionados con la prolongación del período QT

| Nombre genérico | Clase | Nombre genérico | Clase | Nombre genérico | Clase |
|--------------------------------|-------|----------------------|-------|-------------------------|-------|
| <i>Antiarrítmicos</i> | | <i>Psicotrópicos</i> | | <i>Antiparasitarios</i> | |
| Amiodarona | A | Amitriptilina | C | Cloroquina | A |
| Disopiramida | A | Amoxapina | C | Halofantrina | A |
| Dofetilide | A | Anfetamina | B | Pentamidina | A |
| Flecainida | B | Atomoxetina | B | | |
| Ibutilide | A | Hidrato de cloral | B | <i>Antifúngicos</i> | |
| Procainamida | A | Clorpromazina | A | Fluconazol | C |
| Quinidina | A | Clomipramina | C | Itraconazol | C |
| Sotalol | A | Cocaína | B | Ketoconazol | C |
| | | Desimipramina | C | Voriconazol | B |
| | | Doxepina | C | | |
| <i>Cardiovasculares</i> | | | | <i>Misceláneos</i> | |
| Bepidil | A | Felbamato | B | Alfuzosin | B |
| Dobutamina | B | Fluoxetina | C | Amantadina | B |
| Dopamina | B | Fosfenitoína | B | Arsénico | A |
| Adrenalina | B | Galantamina | C | Cisapride | A |
| Indapamida | B | Haloperidol | A | Dolasetrón | B |
| Isradipina | B | Imipramina | C | Domperidona | A |
| Moexipril | B | Litio | B | Droperidol | A |
| Nicardipina | B | Mesoridazina | A | Efedrina | B |
| | | Metadona | A | Fenfluramina | B |
| | | Metilfenidato | B | Foscarnet | B |
| <i>Antibacterianos</i> | | | | Granisetrón | B |
| Ampicilina | C | Nortriptilina | C | Levometadil | A |
| Azitromicina | B | Paroxetina | C | Midodrina | B |
| Ciprofloxacina | C | Pimozida | A | Octreotide | B |
| Claritromicina | A | Protriptilina | C | Ondansetrón | B |
| Eritromicina | A | Quetiapina | B | Fentermina | B |
| Gatifloxacina | B | Risperidona | B | Fenilefrina | B |
| Levofloxacina | B | Sertralina | C | Sibutramina | B |
| Moxifloxacina | B | Tioridazina | A | Tacrolimus | B |
| Sparfloxacina | A | Trimipramina | C | Tizanidina | B |
| Telitromicina | B | Ziprazidona | B | Vardenafil | B |
| Trimetoprima sulfametoxazol | C | | | | |

Fuente: www.torsades.org (Accedido en agosto de 2004).

ca existente con respecto a la capacidad de inducir este tipo de arritmia. Bajo la denominación "A" se agrupan los fármacos que presentan evidencia clínica inobjetable de provocar *torsade de pointes*, aceptada por organismos públicos reguladores. Aquellas drogas que presentan informes aislados de taquicardia polimórfica ventricular y para las cuales no existe una evidencia sustancial que las relacione con esta reacción adversa se clasifican como clase "B". Por último, en la clase "C" se agrupan los fármacos con informes dudosos.

La capacidad de un fármaco de provocar el alargamiento del período QT se relaciona con la interferencia de corrientes iónicas de entrada y salida implicadas en el potencial de acción ventricular. (6) La mayoría de los fármacos que presentan esta propiedad incrementan la duración del potencial de acción por una reducción de la corriente rectificadora tardía de potasio, debido a un bloqueo del componente rápido (I_{kr}) de ésta. (7)

Por otra parte, el alargamiento del período QT del electrocardiograma se utiliza como marcador no ses-

gado de la capacidad de un fármaco de inducir *torsade de pointes*. (8) Sin embargo, la relación entre la prolongación del intervalo QT y la incidencia de esta arritmia es imperfecta. Existen fármacos, como la amiodarona y el verapamilo, que prolongan de manera notable el intervalo y, sin embargo, presentan una incidencia llamativamente baja de taquicardia polimórfica ventricular. (9) Esto se explica porque estas drogas presentan otras propiedades farmacológicas, como el bloqueo de canales de calcio de tipo L, que disminuyen la capacidad de provocar pospotenciales tempranos resultantes del incremento de la duración del potencial de acción ventricular. (10) Estos antecedentes sugieren que no sólo es importante tener en cuenta la capacidad de una droga de provocar un incremento del intervalo QT, sino también posibles propiedades farmacológicas que disminuyan las alteraciones electrofisiológicas resultantes del incremento de la duración del potencial de acción. Actualmente se acepta que la dispersión del intervalo QT originada por un fármaco sería un parámetro más fidedigno de la potencialidad de un fármaco de generar *torsade de*

pointes, ya que una dispersión mayor del intervalo QT facilita el mantenimiento de esta arritmia por un mecanismo de reentrada. (11)

La incidencia de *torsade de pointes* por el uso clínico de drogas que prolongan el intervalo QT se desconoce. (3) Los datos de incidencia de esta reacción adversa se obtienen mayoritariamente de comunicaciones espontáneas de eventos adversos. En los últimos años, si bien han aumentado los informes de *torsade de pointes* inducida por fármacos, su número total se mantiene bajo. (4) De acuerdo con un estudio epidemiológico realizado en Suecia, la incidencia de *torsade de pointes* sería 10 veces mayor que la comunicada. (12)

Para drogas antiarrítmicas, como el sotalol y la quinidina, la incidencia de esta reacción adversa es superior al 1%. (13) La incidencia de esta proarritmia por fármacos antiarrítmicos correspondientes al grupo III varía según el congénere en cuestión. El sotalol y el dofetilide presentan un riesgo del 3%, mientras que la amiodarona y la azimilide presentan una incidencia sumamente baja. (14) Esta incidencia menor estaría relacionada con la capacidad de la amiodarona y el azimilide de bloquear tanto la corriente rectificadora I_{kr} como la I_{ks}. (14)

Por otro lado, la mayoría de los fármacos no antiarrítmicos inducen taquicardia polimórfica ventricular de manera sumamente infrecuente en pacientes sin patologías cardiovasculares ni otros factores predisponentes, ya que inhiben débilmente la corriente I_{kr}. Por ejemplo, el cisapride presenta una incidencia de 1 cada 120.000 pacientes. (15) Pese a la baja incidencia de esta reacción adversa por parte de drogas no cardiovasculares, el riesgo de aparición de *torsade de pointes* es relativamente alto, ya que estas drogas presentan una alta prescripción médica. En un estudio epidemiológico, De Ponti y colaboradores demostraron que un tercio de las drogas que prolongan el período QT se expenden a razón de 1 dosis diaria definida (DDD) cada 1.000 habitantes, en tanto que el resto se expenden a razón de 0,1 DDD cada 1.000 habitantes. (12)

Además, la aparición de taquicardia polimórfica ventricular se incrementa notablemente en pacientes que presentan factores concomitantes que aumentan el potencial proarritmico de estos fármacos. (16) Este aspecto sugiere que la gran mayoría de los casos de *torsade de pointes* inducida por fármacos podrían evitarse con una selección correcta del paciente, así como evitando la introducción de factores de riesgo. Los principales factores que incrementan el riesgo de esta proarritmia son la predisposición genética, factores fisiológicos y patológicos y las interacciones farmacológicas.

Predisposición genética

Es ampliamente conocido que el síndrome QT largo congénito está relacionado con la existencia de mutaciones en canales iónicos que intervienen en los procesos de despolarización y repolarización de células

miocárdicas y son además un factor predisponente a la inducción de *torsade de pointes* inducida por fármacos. (17) Por otro lado, si bien estas mutaciones son infrecuentes (1 cada 500 pacientes), (17) en los últimos años se ha establecido la existencia de pacientes con mutaciones en canales iónicos que presentan un síndrome QT largo "subclínico". (18, 19) Estos pacientes, si bien presentan un intervalo QT normal o ligeramente incrementado, son más susceptibles de presentar alargamiento del período QT por exposición a fármacos, ya que presentarían una reserva de repolarización disminuida. (20) Por lo tanto, mientras que la aplicación de drogas que alargan el período QT provocaría en pacientes normales efectos mínimos en el intervalo por presentar corrientes de repolarización de reserva, en pacientes con mutaciones silenciosas de canales iónicos la aplicación de estos fármacos provocaría un alargamiento exagerado de dicho intervalo y un riesgo mayor de proarritmia. (20) Una posible explicación sería la presencia de una mutación subclínica del canal iónico interviniente en el componente lento de la corriente rectificadora tardía (I_{ks}). Esta mutación no se manifestaría en condiciones normales por el papel predominante del I_{kr} en la repolarización, pero sería relevante en caso de bloqueo de ésta. En un estudio reciente (21) Yang y colaboradores identificaron la presencia de mutaciones silentes en un 15% de pacientes con síndrome QT largo adquirido. (22)

Por otro lado, las alteraciones genéticas también inciden en la eliminación plasmática de los fármacos, lo cual da lugar a niveles séricos mayores de éstos y a un riesgo mayor de *torsade de pointes*. Es sabido que la mayoría de las drogas prolongan el intervalo QT de manera dosis dependiente, por lo cual un incremento de sus niveles séricos produciría un alargamiento mayor de la repolarización ventricular. (23) Dos de las enzimas metabólicas que presentan polimorfismo genético son las isoformas CYP2D6 y CYP2C del citocromo P450. (23, 24) Para estas isoformas existe una población de metabolizadores rápidos, los cuales expresan una enzima con capacidad metabólica normal, y una población de metabolizadores lentos, que presentan una enzima aberrante. En la raza caucásica, la población de metabolizadores lentos representa el 5-10% de la población total. Varios fármacos que prolongan el período QT son depurados del organismo por el CYP2D6 y el CYP2C. Estos pacientes, al presentar una capacidad depuradora deficiente, presentarán niveles plasmáticos elevados y un riesgo mayor de reacciones adversas dosis-dependientes.

Otra proteína involucrada en procesos farmacocinéticos es la glucoproteína P, la cual interviene en la extrusión de fármacos del organismo en el tracto gastrointestinal y en el riñón. (25) Una fracción de la población expresa una glucoproteína P anómala y presenta una capacidad menor de extrusión y, por lo tanto, niveles plasmáticos incrementados de aquellos fármacos que son sustrato de esta glucoproteína, como

la amiodarona, la digoxina, la domperidona, la eritromicina, la quinidina y la terfenadina. (26)

Factores fisiológicos y patológicos

El intervalo QT del electrocardiograma y su alargamiento inducido por fármacos pueden estar incrementados por factores tanto fisiológicos como patológicos. Es ampliamente conocido que las mujeres presentan un intervalo QT más largo que los varones, además de una susceptibilidad mayor al alargamiento inducido por drogas. (14) Dos tercios de los casos de *torsade de pointes* inducida por fármacos comunicados se observaron en mujeres. (14) Por otro lado, la anorexia nerviosa, que afecta al 1% de las mujeres jóvenes y genera la muerte súbita en un porcentaje importante de pacientes, estaría relacionada con una prolongación adicional del intervalo QT, que se explicaría tanto por alteraciones electrolíticas como por factores desconocidos. (27)

La bradicardia también favorece una prolongación del intervalo QT, lo cual sugiere que el efecto de prolongación del intervalo inducido por fármacos estará acentuado en pacientes con una frecuencia cardíaca baja o con problemas de conducción auriculoventricular. (28) La dependencia de la longitud del intervalo con la frecuencia cardíaca motiva la necesidad de corregir el intervalo de acuerdo con ella. (29) Por otro lado, también explica la capacidad de drogas taquicardizantes de revertir las torsiones de puntas. (1)

Otros factores ampliamente conocidos son las alteraciones electrolíticas. Tanto la hipopotasemia (30) como la hipomagnesemia (31) favorecen un alargamiento mayor mediado por fármacos.

Las alteraciones miocárdicas inducidas por el infarto agudo de miocardio y la hipertrofia ventricular izquierda también favorecen un alargamiento mayor del intervalo QT, así como una dispersión mayor entre las distintas capas de células miocárdicas. (32) Además, se ha demostrado que la insuficiencia cardíaca genera una remodelación de las corrientes iónicas de potasio y calcio en las fibras de Purkinje caninas produciendo un alargamiento exagerado de la repolarización en estas fibras. (33) Por otro lado, la perfusión renal y hepática está disminuida en pacientes con disfunción cardíaca, hecho que favorece una eliminación sistémica menor de los fármacos. (14)

En los últimos años se han identificado otros factores que predisponen a un alargamiento mayor del período QT inducido por fármacos, entre ellos la hipotermia, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la terapia digitalica y la hemorragia subaracnoidea. (6, 34).

Interacciones farmacológicas

El uso simultáneo de fármacos que predisponen el alargamiento del intervalo QT inducido farmacológicamente es otro factor de riesgo de las *torsade de pointes*. Este factor de riesgo puede evitarse mediante una prescripción correcta de los fármacos, así como con un control adecuado en la oficina de farmacia.

La prolongación del intervalo QT inducida por parte de un fármaco puede ser aumentada por la administración conjunta de otro fármaco que presenta la misma propiedad farmacodinámica, así como de drogas que inhiben su eliminación sistémica y de drogas que reducen los niveles séricos de potasio. (3) Asimismo, fármacos con actividad simpaticomimética también favorecen la inducción de *torsade de pointes* mediada por drogas, ya que incrementan el ingreso de calcio a través de canales de tipo L. (10)

Existen numerosos informes que demuestran un riesgo de proarritmia incrementado por asociación de dos fármacos que prolongan la repolarización ventricular. (3) Teniendo en cuenta la alta tasa de prescripción de estos fármacos y que se emplean para el tratamiento de distintas patologías, no sería infrecuente que un paciente esté tratado con dos fármacos que presenten la misma propiedad. Viskin y colaboradores (3) revisaron las comunicaciones de 229 casos de *torsade de pointes* inducida por fármacos y hallaron que en el 39% existía la administración conjunta de dos fármacos que inducían el alargamiento del período QT. También es importante señalar que esta interacción farmacológica es fácilmente evitable a través del conocimiento de las propiedades farmacodinámicas de las drogas interactuantes. En la actualidad existen páginas de Internet, como www.torsades.org, que contienen un listado de drogas que prolongan el intervalo QT y que se actualiza periódicamente. La consulta de estas fuentes bibliográficas podría ayudar a evitar este tipo de interacciones farmacológicas potencialmente letales. Por otro lado, en el caso de que un paciente se encuentre tratado con un fármaco que prolonga el intervalo QT, y requiera la administración de un fármaco de otro grupo farmacológico, el médico debería seleccionar aquella droga dentro del grupo que presente menor potencialidad de prolongar la repolarización ventricular. Para la gran mayoría de los grupos terapéuticos, la capacidad de inducir el alargamiento del período QT no es uniforme entre los distintos congéneres. Por ejemplo, dentro de los antibióticos macrólidos, la claritromicina y la eritromicina tienen un potencial mayor de prolongar dicho período que la azitromicina. (10)

Una cantidad importante de fármacos que prolongan el intervalo QT son depurados a través de reacciones de biotransformación mediadas por distintas isoformas del citocromo P450. En la Tabla 2 se muestran las distintas isoformas del citocromo P450 involucradas en la degradación de las drogas con capacidad de bloquear canales de potasio miocárdicos. También existe una extensa lista de fármacos que inhiben las distintas isoformas del citocromo (Tabla 3). De esta manera, si se asocia un inhibidor de una isoforma específica del citocromo P450 con un sustrato de dicha isoforma, que además presenta capacidad de prolongar el intervalo QT, se producirá un incremento de los niveles séricos del último, con el correspondiente mayor riesgo de proarritmia. En la práctica clínica se ha demostrado que la administración de eritromicina (inhibidor del CYP3A4)

Tabla 2
Isoenzimas del citocromo P-450 involucradas en el metabolismo oxidativo de drogas que prolongan la repolarización ventricular

| CYP1A2 | CYP2C9 | CYP2C19 | CYP2D6 | CYP3A4 |
|-----------------------|---------------|--------------------|----------------------|-----------------------|
| <i>Amitriptilina</i> | Amitriptilina | Amitriptilina | <i>Amitriptilina</i> | Amitriptilina |
| <i>Clomipramina</i> | Clomipramina | Clomipramina | Anfetamina | Amiodarona |
| <i>Grepafloxacina</i> | Fluoxetina | Imipramina | Clorpromazina | Bepiridil |
| <i>Imipramina</i> | Imipramina | <i>Tioridazina</i> | Clomipramina | <i>Cisapride</i> |
| | Voriconazol | Voriconazol | <i>Desimipramina</i> | <i>Claritromicina</i> |
| | | | <i>Doxepin</i> | <i>Disopiramida</i> |
| | | | <i>Flecainida</i> | Dofetilide |
| | | | Fluoxetina | Eritromicina |
| | | | <i>Haloperidol</i> | Haloperidol |
| | | | <i>Imipramina</i> | Imipramina |
| | | | <i>Metadona</i> | <i>Itraconazol</i> |
| | | | <i>Nortriptilina</i> | Ketoconazol |
| | | | Ondansetrón | <i>Metadona</i> |
| | | | Paroxetina | <i>Ondansetrón</i> |
| | | | Quetiapina | <i>Pimozide</i> |
| | | | Risperidona | Quetiapina |
| | | | <i>Tioridazina</i> | <i>Quinidina</i> |
| | | | | Tacrolimus |
| | | | | <i>Tamoxifeno</i> |
| | | | | Voriconazol |
| | | | | Ziprazidona |

En letra itálica se indican aquellos sustratos que presentan interacciones clínicamente relevantes. Fuente: <http://medicine.iupui.edu/flockhart> (Accedido en mayo de 2004).

Tabla 3
Inhibidores de las distintas isoenzimas del citocromo P-450 involucradas en el metabolismo oxidativo de fármacos.

| CYP1A2 | CYP2C9 | CYP2C19 | CYP2D6 | CYP3A4 |
|-----------------|---------------|-------------|-------------|-----------------|
| Cimetidina | Amiodarona | Fluoxetina | Amiodarona | Amiodarona |
| Ciprofloxacina | Cloranfenicol | Fluvoxamina | Cimetidina | Cimetidina |
| Claritromicina | Cimetidina | Omeprazol | Fluoxetina | Ciprofloxacina |
| Enoxacin | Fluconazol | Topiramato | Haloperidol | Claritromicina |
| Eritromicina | Fluoxetina | | Paroxetina | Ciclosporina |
| Fluvoxamina | Fluvoxamina | | Quinidina | Delavirdina |
| Isoniacida | Isoniazida | | Ritonavir | Diltiazem |
| Norfloxacina | Metronidazol | | Sertralina | Efavirenz |
| Contraceptivos | Voriconazol | | | Eritromicina |
| Troleandomicina | Zafirlukast | | | Fluconazol |
| Zileutón | | | | Fluoxetina |
| | | | | Fluvoxamina |
| | | | | Jugo de pomelo |
| | | | | Indinavir |
| | | | | Isoniazida |
| | | | | Itraconazol |
| | | | | Ketoconazol |
| | | | | Metronidazol |
| | | | | Miconazol |
| | | | | Nefazodona |
| | | | | Nelfinavir |
| | | | | Nifedipina |
| | | | | Norfloxacina |
| | | | | Quinidina |
| | | | | Ritonavir |
| | | | | Saquinavir |
| | | | | Sertralina |
| | | | | Troleandomicina |
| | | | | Verapamilo |
| | | | | Vericonazol |
| | | | | Zafirlukast |

Fuente: <http://medicine.iupui.edu/flockhart> (Accedido en mayo de 2004).

aumenta significativamente los niveles del cisapride (sustrato del CYP3A4), con lo que se incrementa el riesgo proarrítmico de éste. (35)

También hay que considerar que varios fármacos, entre ellos los diuréticos tiazídicos, los diuréticos del asa, los glucocorticoides y los agonistas adrenérgicos β , producen hipopotasemia y por lo tanto exacerban la prolongación del intervalo QT inducido por fármacos. (36) Los diuréticos mencionados también reducen los niveles séricos de magnesio. (31)

Medidas para reducir la incidencia de *torsade de pointes* inducida por fármacos

En el uso clínico de fármacos que prolongan el intervalo QT se debería asegurar que el beneficio del uso de estas drogas sea clínicamente más importante que los riesgos proarrítmicos que conlleva. También se debería considerar el uso de otras opciones terapéuticas alternativas no relacionadas con el riesgo de producir taquicardia polimórfica ventricular.

La mayoría de los factores que predisponen el alargamiento del intervalo QT inducido por fármacos son evitables desde el punto de vista clínico mediante una selección correcta del paciente y evitando la asociación de fármacos que puedan exacerbar su potencial proarrítmico. En el análisis de los informes de *torsade de pointes* inducidas por el cisapride se ha demostrado que en el 56% de los casos había una administración concomitante de un inhibidor del metabolismo, el 12% de los casos estaban tratados con otro fármaco que prolonga el período QT y el 19% de los pacientes presentaban desequilibrios electrolíticos. (37)

Debido a que el riesgo de aparición de *torsade de pointes* inducida por fármacos depende del valor basal del período QT, es recomendable realizar una medición del intervalo previo a la administración del fármaco correspondiente y evitar su prescripción en pacientes con un período QT previamente alargado. (8) Otra medida precautoria importante es la medición periódica de los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en pacientes tratados con diuréticos. (10) Además, en pacientes con bradicardia o problemas de conducción que presenten algún factor de riesgo adicional a la taquicardia polimórfica ventricular sería adecuada la implantación de un marcapaso. (38)

Los fármacos que prolongan el período QT deberían utilizarse con precaución en pacientes con miocardiopatía isquémica o hipertrófica. En lo posible, se deberían seleccionar aquellos congéneres dentro del grupo farmacológico con menor capacidad de inducir un alargamiento de este intervalo. (3)

En el caso de los fármacos antiarrítmicos que prolongan la duración del potencial de acción ventricular, como la amiodarona, el sotalol, el dofetilide y la quinidina, el riesgo de *torsade de pointes* parece ser mayor en el inicio de la terapéutica, (39) por lo cual es recomendable la hospitalización del paciente durante los primeros días de administración del fármaco, especialmente si presenta factores de riesgo concomitantes. (40)

También es importante considerar el impacto de una posible alteración renal o hepática en los niveles plasmáticos de drogas que prolongan la repolarización ventricular. Por ejemplo, el sotalol y el dofetilide se eliminan por excreción renal, por lo cual los pacientes con insuficiencia renal deberían recibir una dosis menor de estos fármacos. (41)

El plantel de médicos, así como los farmacéuticos oficinales y hospitalarios, deberían estar actualizados en cuanto al conocimiento de las interacciones farmacológicas de los fármacos que prolongan el intervalo QT mediante la consulta de páginas de Internet que ofrecen tablas de interacciones.

Por último, en el caso particular de antiarrítmicos del grupo III, se ha establecido que la bioequivalencia de las formulaciones genéricas no asegura una equivalencia clínica. (42) Se recomienda, pues, no sustituir las formulaciones genéricas de los antiarrítmicos, especialmente en los pacientes que presentan otros factores de riesgo concomitantes. Un estudio clínico ha demostrado una incidencia mayor de eventos proarrítmicos ocasionada por la sustitución de formulaciones de antiarrítmicos. (43)

Como perspectiva, en un futuro se podría evaluar la predisposición genética al síndrome de QT largo adquirido mediante la realización de estudios genómicos.

SUMMARY

Drug induced QT interval prolongation: A pharmacologist's point of view

Acquired QT syndrome is mainly caused by the administration of drugs that prolong the ventricular repolarization. Although it is known that most of the antiarrhythmic drugs possess this property, QT interval prolongation is also induced by almost 100 non-antiarrhythmic drugs. Whilst the risk of proarrhythmia with most of the non-antiarrhythmic drugs is low, the incidence of this adverse reaction is high, because of the extensive use of such drugs. On the other hand, the risk of drug induced *torsade de pointes* is increased by numerous predisposing factors, such as genetic predisposition, female sex, hypokalemia and cardiac dysfunction. In addition, most of the reported cases of drug induced *torsade de pointes* have been detected in patients treated with more than one drug that presents this property or under treatment with an enzymatic inhibitor. Accordingly, most acquired long QT syndrome cases could be avoided by means of an adequate patient selection, as well as proper control of pharmacological therapy. Therefore, health professionals should be warned of this problem in order to apply measures tending to avoid or reduce the incidence of this proarrhythmia.

Key words: Long QT syndrome - Genetic predisposition to disease - Arrhythmia/chemical induced - Drug interactions - Potassium Channel Blockers - Torsades de pointes

BIBLIOGRAFÍA

1. Gowda RM, Khan IA, Wilbur SL, Vasavada BC, Sacchi TJ. Torsade de pointes: the clinical considerations. *Int J Cardiol* 2004;96:1-6.
2. Shah RR. Drug-induced prolongation of the QT interval: why the

- regulatory concern? *Fundam Clin Pharmacol* 2002;16:119-24.
3. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:415-27.
 4. Darpö B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsade de pointes. *Eur Heart J Supplements* 2001;3:K70-K80.
 5. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:282-90.
 6. De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, Recanatini M, Montanaro N. Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview. *Drug Saf* 2002;25:263-86.
 7. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpon E. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 2004;62:9-33.
 8. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289:2120-7.
 9. Van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC, de Groot SH, Leunissen JD, van Der Hulst FF, et al. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. *Circulation* 2001;104:2722-7.
 10. Cubeddu LX. QT prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs. *Am J Ther* 2003;10:452-7.
 11. Belardinelli L, Antzelevitch C, Vos MA. Assessing predictors of drug-induced torsade de pointes. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:619-25.
 12. De Ponti F, Poluzzi E, Vaccheri A, Bergman U, Bjerrum L, Ferguson J, et al. Non-antiarrhythmic drugs prolonging the QT interval: considerable use in seven countries. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:171-7.
 13. Roden DM. Mechanisms and management of proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1998;82:491-571.
 14. Wolbrette DL. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues. *Am J Cardiol* 2003;91:39D-44D.
 15. Vitola J, Vukanovic J, Roden DM. Cisapride-induced torsades de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1109-13.
 16. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.
 17. Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annu Rev Med* 1998;49:263-74.
 18. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999;99:529-33.
 19. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354:1625-33.
 20. Roden DM. Taking the "idio" out of "idiosyncratic": predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1029-34.
 21. Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Eckardt L, Kirchhof L, Wedekind H, Breihardt G. Genetic aspects in acquired long QT syndrome-a piece in the puzzle. *Eur Heart J Supplements* 2001;3(Suppl K):K48-K52.
 22. Yang P, Kanki H, Drolet B, Yang T, Wei J, Viswanathan PC, et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002;105:1943-8.
 23. Bauman JL. The role of pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetics in the acquired long QT syndrome. *Eur Heart J Supplements* 2001;3(Suppl K):K93-K100.
 24. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:349-55.
 25. Mizuno N, Niwa T, Yotsumoto Y, Sugiyama Y. Impact of drug transporter studies on drug discovery and development. *Pharmacol Rev* 2003;55:425-61.
 26. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-49.
 27. Mehler PS. Diagnosis and care of patients with anorexia nervosa in primary care settings. *Ann Intern Med* 2001;134:1048-59.
 28. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL. Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:806-17.
 29. Malik M, Farbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 2002;87:220-8.
 30. Yang T, Roden DM. Extracellular potassium modulation of drug block of IKr. Implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation* 1996;93:407-11.
 31. Gums JG. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:1569-76.
 32. Reiffel JA. Impact of structural heart disease on the selection of class III antiarrhythmics for the prevention of atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J* 1998;135:551-6.
 33. Han W, Chartier D, Li D, Nattel S. Ionic remodeling of cardiac Purkinje cells by congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2095-100.
 34. Houltz B, Darpo B, Edvardsson N, Blomstrom P, Brachmann J, Crijns HJ, et al. Electrocardiographic and clinical predictors of torsades de pointes induced by almokalant infusion in patients with chronic atrial fibrillation or flutter: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1044-57.
 35. Bedford TA, Rowbotham DJ. Cisapride. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1996;15:167-75.
 36. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998;339:451-8.
 37. Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:290-1.
 38. Khan IA, Gowda M. Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. *Int J Cardiol* 2004;95:1-6.
 39. Maisel WH, Kuntz KM, Reimold SC, Lee TH, Antman EM, Friedman PL, et al. Risk of initiating antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients admitted to a university hospital. *Ann Intern Med* 1997;127:281-4.
 40. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:857-65.
 41. Page RL, Connolly SJ, Wilkinson WE, Marcello SR, Schnell DJ, Pritchett EL; Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program (ASAP) Investigators. Antiarrhythmic effects of azimilide in paroxysmal supraventricular tachycardia: efficacy and dose-response. *Am Heart J* 2002;143:643-9.
 42. Reiffel JA. Issues in the use of generic antiarrhythmic drugs. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:23-9.
 43. Reiffel JA, Kowey PR. Generic antiarrhythmics are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 2000;85:1151-3, A10.