

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 8, n.º 4 • julio - septiembre 2010



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Riesgo de alargamiento del intervalo QT y arritmias cardíacas por fármacos
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Riesgo de alargamiento del intervalo QT y arritmias cardíacas por fármacos ■

La muerte súbita cardíaca es una de las causas más frecuentes de muerte cardiovascular en los países desarrollados. La mayoría son causadas por una arritmia ventricular aguda secundaria a trastornos de la repolarización. Las *torsades de pointes* son un tipo de taquicardia ventricular, potencialmente mortal, con un trazado ECG característico y asociado a un alargamiento del intervalo QT. Con frecuencia son breves, pero pueden durar más tiempo y producir una lipotimia o un síncope. A veces, evolucionan a una fibrilación ventricular mortal.

El alargamiento del intervalo QT refleja una duración anómala del potencial de acción ventricular y puede predisponer a sufrir arritmias cardíacas graves (*torsades de pointes* y otras arritmias ventriculares).¹ En general, se considera que el riesgo de arritmia ventricular grave aumenta cuando el intervalo QT corregido es superior a 450 mseg en hombres y a 470 mseg en

mujeres.² Dado que este alargamiento no siempre se traduce en arritmias graves, el riesgo de este efecto es difícil de cuantificar.³

El alargamiento del intervalo QT puede ser **congénito** (síndrome de QT largo congénito o variantes genéticas asociadas a variaciones del intervalo QT) o **adquirido**, que es más prevalente. Varios factores pueden predisponer a un alargamiento del intervalo QT, como edad, sexo femenino, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, hipertensión, diabetes, **bradicardia** y trastornos electrolíticos, como hipopotasemia e **hipomagnesemia**. Sin embargo, una de las causas más frecuentes de alargamiento del intervalo QT adquirido es el uso de **fármacos**.⁴ El riesgo aumenta sobre todo cuando los fármacos implicados se toman a dosis altas y cuando se administran junto con fármacos inhibidores de la metabolización hepática (macrólidos, antifúngicos imidazólicos, inhibidores de la proteasa o zumo de pomelo), y otros fármacos potencialmente arritmogénicos o que puedan producir alteraciones electrolíticas.

En los últimos años, el alargamiento del intervalo QT y la notificación de casos de *torsades de pointes* han motivado la retirada del mercado o la restricción del

Tabla 1. Fármacos que pueden causar torsades de pointes.

Antiarrítmicos. amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, sotalol
Antihistamínicos H₁. astemizol, terfenadina
Antiinfecciosos. claritromicina, eritromicina, esparfloxacina, pentamidina
Antipalúdicos. cloroquina, halofantrina
Antipsicóticos. clorpromacina, haloperidol, mesoridacina, pimocida, tioridacina
Procinéticos. cisaprida, domperidona.
Opiáceos. levacetilmetadol, metadona.
Otros. bepridilo, droperidol, probucol, trióxido de arsénio

Tabla 2. Fármacos con posible riesgo de torsades de pointes, bien a dosis altas o en pacientes con otros factores de riesgo.

Antianginosos. ranolacina
Antiarrítmicos. dronedarona, flecainida, mexiletina
Anticolinesterásicos. galantamina
Antidepresivos. amitriptilina, citalopram, clomipramina, desipramina, doxetina, escitalopram, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, protriptilina, sertralina, trazodona, trimipramina, venlafaxina
Antieméticos (setrones). dolasetrón, granisetrón, ondansetrón
Antiepilépticos. felbamato, fosfenitoína
Antifúngicos. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol
Antihipertensivos. isradipina, moexiprilo+hidroclorotiacida, nicardipina
Antihistamínicos H₁. difenhidramina
Antiinfecciosos. amantadina, azitromicina, atazanavir, ciprofloxacina, foscarnet, gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, ritonavir, saquinavir, roxitromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, telitromicina
Antineoplásicos. lapatinib, nilotinib, sunitinib
Antipsicóticos. clozapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, sertindol, ziprasidona
Atropínicos en la incontinencia urinaria. solifenacina
Bloqueadores α_1 para la hipertrofia benigna de próstata. alfuzosina
Diuréticos. indapamida
Sedantes. hidrato de cloral
Otros. apomorfina, litio, octreótida, oxitocina, perflutreno (agente de contraste), tacrolimus, tamoxifeno, tizanidina, vardenafilo

uso de varios fármacos, como astemizol, terfenadina, cisaprida, grepafloxacina, sertindol y tioridacina. La lista de fármacos que pueden alargar el intervalo QT se amplía constantemente. En la mayoría de los casos el mecanismo propuesto es la alteración de la repolarización ventricular por bloqueo de los canales de potasio. Además de los antiarrítmicos, varios fármacos no cardiovasculares pueden producir este efecto, aunque no para todos se ha cuantificado el riesgo. En la tabla 1 se incluyen los fármacos generalmente aceptados que tienen riesgo de torsades de pointes. Algunos de los fármacos con posible riesgo torsadogénico (en algunos casos se han asociado a torsades y/o alargamiento del QT, pero faltan datos concluyentes) o con riesgo condicional (a las dosis recomendadas o en pacientes sin otros factores de riesgo es poco probable que lo produzcan) se incluyen en la tabla 2. Una lista más completa se puede consultar en: www.azcert.org

Las arritmias graves por alargamiento del intervalo QT se pueden prevenir si no se superan las dosis recomendadas, si se vigila la presencia de factores de riesgo de arritmias, y si se evita la administración simultánea de fármacos con los que puede haber interacción o que favorecen otros factores de riesgo,

como la hipopotasemia y la bradicardia (véanse las tablas 3 y 4). Antes de prescribir un medicamento que puede alargar el intervalo QT, hay que estar atentos a factores de riesgo de torsades de pointes ya presentes, preguntar si el paciente ya toma algún medicamento con riesgo de torsades de pointes, medir la frecuencia cardíaca para descartar bradicardia, hacer un ECG para determinar el intervalo QT, y eventualmente determinar la potasemia. Durante el tratamiento puede estar justificado vigilar el ritmo cardíaco, el intervalo QT y la potasemia. Hay que informar al paciente de este riesgo y desaconsejar el uso de algunos medicamentos muy accesibles, como los laxantes estimulantes, que lo pueden incrementar.

La notificación de cualquier sospecha de arritmia en un paciente tratado puede permitir identificar nuevos fármacos asociados a este efecto y conocer mejor los factores de riesgo que lo favorecen.

Bibliografía

1. Abrams DJ, Perkin MA, Skinner JR. Long QT síndrome. *BMJ* 2010;340:314-16.
2. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:16-23.
3. Alargamiento del intervalo QT por fármacos. *Butll Groc* 2001;14:7-8.
4. Torsades de pointes médicamenteuses en bref. *Rev Prescrire* 2009;29(314):343.

Tabla 3. Fármacos que pueden producir hipopotasemia.

diuréticos de asa, tiacídicos, acetazolamida
anfotericina B (por vía intravenosa)
antibióticos (gentamicina)
laxantes estimulantes
inmunosupresores (sirolimus, temsirolimus, leflunomida)
corticoides (tetracosáctido)
estimulantes β -adrenérgicos (bambuterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, ritodrina)
broncodilatadores (teofilina)
insulina
regaliz

Tabla 4. Fármacos bradicardizantes

Antianginosos. ivabradina, ranolacina, bepridilo
Antiarrítmicos. Clase I (cibenzolina, disopiramida, flecainida, hidroquinidina, lidocaína, mexiletina, propafenona, quinidina);
clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, sotalol)
Anticolinesterásicos. donepecilo, galantamina, rivastigmina
Antiepilépticos. fosfenitoína
Antihipertensivos. clonidina, moxonidina, metildopa, guanfacina, rilmenidina, reserpina
Antipalúdicos. mefloquina
Bloqueadores β -adrenérgicos
Bloqueadores de los canales de calcio bradicardizantes. diltiacem, verapamilo
Colinérgicos. acetilcolina, pilocarpina
Ergóticos. dihidroergotoxina
Inhibidores de la colinesterasa (miastenia). ambenonium, neostigmina, piridostigmina
Opiáceos. metadona, fentanilo

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www.gencat.cat/salut/dep Salut/html/es/dir88/doc4892.html>

■ Reacciones de fotosensibilidad con la administración tópica de ketoprofeno y dexketoprofeno

En junio de 2010, la AEMPS informó a los profesionales sanitarios y a los pacientes sobre el riesgo de reacciones de fotosensibilidad asociado al uso de ketoprofeno o dexketoprofeno tópicos.

Con el fin de prevenir la aparición de reacciones de fotosensibilidad, la AEMPS recomienda:

- Hacer una valoración individualizada de los antecedentes de reacciones de fotosensibilidad a fárma-

cos y/o cosméticos y, en caso de que existan, evitar el uso de estos antiinflamatorios tópicos.

- Que los tratamientos no superen los 7 días de administración tópica continuada.
- Recordar al paciente las medidas básicas de prevención como: evitar la exposición solar directa o de rayos UVA durante el tratamiento y hasta dos semanas después de haberlo acabado, incluso en días nublados y a pesar del uso de protectores solares. Lavarse bien las manos después de la aplicación, no hacer oclusión de la zona de la aplicación y suspender el tratamiento si aparece una erupción cutánea.

Encontrarán más información en:

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-06_ketoprofeno_dexketoprofeno.htm

■ Suspensión de la comercialización de rosiglitazona

El 23 de septiembre pasado, la AEMPS anunció la retirada del mercado de todas las especialidades farmacéuticas que contienen rosiglitazona. Esta decisión se tomó después de que el Comité de Seguridad de Me-

dicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA considerara que la relación beneficio-riesgo es desfavorable debido a un riesgo cardiovascular más elevado respecto a otras alternativas terapéuticas disponibles. Las especialidades farmacéuticas comercializadas en España que contienen rosiglitazona son Avandia®, Avandamet® (combinación a dosis fijas con metformina) y Avaglim® (combinación a dosis fijas con glicipirida).

Desde su autorización en el 2000 es conocido que la rosiglitazona se asocia a retención hídrica y a un aumento de riesgo de insuficiencia cardíaca. Un metanálisis publicado en 2007 mostró que los pacientes tratados con rosiglitazona presentaban un aumento del riesgo de infarto de miocardio (véase Butlletí de Farmacovigilància 2007;5:12). La publicación de un nuevo estudio motivó que la AEMPS, de acuerdo con las recomendaciones de la EMA, contraindicara su uso en pacientes con síndrome coronario agudo y se desaconsejara en pacientes con cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica (véase Butlletí de Farmacovigilància 2008;6:8).

La decisión de la retirada del mercado ha sido motivada por la publicación de nuevos estudios, entre los que hay que destacar un metanálisis de 56 ensayos clínicos de rosiglitazona en la que se ha visto un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio en el grupo tratado, sin un aumento de la mortalidad cardiovascular (Arch Int Med 2010;170(14):1191-1201).

Dado que el tratamiento de la diabetes tiene como objetivo la prevención de la morbimortalidad cardiovascular, la consistencia de los resultados publicados durante estos últimos años no justifican mantener su comercialización. La AEMPS recomienda que, hasta que sea efectiva la retirada, no se inicien nuevos tratamientos, que se revise el tratamiento de los pacientes que reciben rosiglitazona, y que los pacientes no suspendan el tratamiento sin supervisión médica.

Encontrarán más información en:

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-12_rosiglitazona.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director David Elvira.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003



www.gencat.cat/salut