



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Patient safety: prescription of drugs that prolong the QT interval

Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT

María Jesús Hernández-Arroyo¹, Alfonso Díaz-Madero¹ and David Menacho-Miguel²

¹Pharmacy Department, Primary Care Management of Zamora, Zamora. ²Community Pharmacy, Salamanca. Spain.

Abstract

Objective: to determine the prescription of drugs with known risk to prolong the QT interval in a Healthcare Area, to provide information to those physicians responsible about the risk factors associated with its development, and to improve patient safety.

Methods: a descriptive cross-sectional observational study of prevalence. A total of 4,964 patients from a Healthcare Area treated in one month with drugs with known risk were included in the study. Risk drugs, interactions and predisposing factors were identified. Physicians were provided with the list of patients with drugs with known risk, recommendations, and a questionnaire to know more risk factors, utility and clinical attitude. A descriptive statistical analysis was conducted.

Results: of the total number of patients in the Area, 3.2% were treated with drugs with known risk. 64.0% were women, 57.5% were older than 65 years and 39.6% had drug interactions. The mean number of risk factors per patient was 1.78 (CI 95%: 1.74-1.81). Antidepressants (41.2%) and antibiotics (40.4%) were the most commonly prescribed drugs with known risk. 25.4% of the physicians returned the questionnaire and reported the clinical attitude in 1,073 patients: the drug with known risk was withdrawn in 289, the dose was reduced in 113, and an electrocardiogram was performed in 398. Physicians identified other risk factors: heart disease (17.9%) and hypo/hyperthyroidism (8.8%).

Conclusions: the detected prevalence of prescription of drugs that prolong the QT interval is relevant, considering that the patients also had other risk factors. Their identification can improve the quality of care and patient safety.

Resumen

Objetivo: conocer la prescripción de fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT en un área de salud, informar a los médicos responsables de los factores de riesgo asociados a su aparición y mejorar la seguridad del paciente.

Métodos: estudio descriptivo transversal y observacional de prevalencia. Se incluyeron 4.964 pacientes de un área de salud en tratamiento con fármacos con riesgo conocido en un mes. Se identificaron fármacos de riesgo, interacciones y factores predisponentes. Se proporcionó a cada médico los pacientes con fármacos con riesgo conocido, las recomendaciones y la encuesta para conocer más factores de riesgo, su utilidad y su actitud clínica. Se realizó un análisis estadístico descriptivo.

Resultados: el 3,2% de los pacientes del área estaban tratados con fármacos con riesgo conocido. El 64,0% eran mujeres, 57,5% mayores de 65 años, y el 39,6% presentaban interacciones. El número medio de factores de riesgo por paciente fue 1,78. Los fármacos con riesgo conocido más frecuentes fueron antidepresivos (41,2%) y antibióticos (40,4%). El 25,4% de los médicos devolvió la encuesta informando de la actitud clínica en 1.073 pacientes: se retiró el fármaco con riesgo conocido en 289, se redujo la dosis en 113 y se realizó electrocardiograma en 398. Los médicos identificaron otros factores de riesgo: problema cardíaco (17,9%) e hiper/hipotiroidismo (8,8%).

Conclusiones: la prevalencia detectada en la prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT es relevante teniendo en cuenta que los pacientes tenían además otros factores de riesgo. Su identificación permite mejorar la calidad de la atención y la seguridad del paciente.

KEYWORDS

QT interval prolongation; Torsade de pointes; Drug interactions; Pharmaceutical intervention; Patient safety

PALABRAS CLAVE

Prolongación del intervalo QT; Torsade de pointes; Interacciones farmacológicas; Intervención farmacéutica; Seguridad en el paciente

Farm Hosp. 2015;39(5):227-239

Farm Hosp. 2015;39(5):227-239

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjharroyo@saludcastillayleon.es (María Jesús Hernández Arroyo).

Introducción

El síndrome de QT largo inducido por fármacos fue descrito por primera vez en el año 1964, al observarse que la quinidina podía prolongar el intervalo QT e inducir arritmias graves¹. A pesar de que inicialmente este efecto adverso se relacionó con fármacos antiarrítmicos, la lista de fármacos que a dosis terapéuticas son capaces de prolongarlo, está en continuo crecimiento.

Aunque la medición mediante electrocardiograma (ECG) no determina con exactitud el riesgo arritmogénico de los medicamentos, en general, existe una relación cualitativa entre prolongación del intervalo QT y riesgo de torsade de pointes (TdP)². Su aparición como evento adverso no es muy frecuente, pero la elevada incidencia de muerte súbita asociada, hace que cobre especial importancia cuando el medicamento se consume en grandes poblaciones o existen alternativas más seguras^{3,4,5}. Actualmente, las agencias reguladoras exigen la identificación de este posible riesgo en los nuevos medicamentos antes de su aprobación⁶, lo cual no excluye su aparición post-comercialización², que de hecho constituye una de las causas más comunes de restricción de uso y/o retirada de fármacos del mercado³. Recientemente, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado alertas de seguridad de riesgo de prolongación del intervalo QT con medicamentos como citalopram, escitalopram, ondansetrón y domperidona.

Si bien es cierto que la aparición de síndrome de QT largo y TdP es provocada principalmente por determinados fármacos, existen numerosos factores de riesgo predisponentes que con frecuencia coexisten en el mismo paciente⁷. Algunos de los factores bien documentados son: edad avanzada, sexo femenino, alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipopotasemia), disfunción hepática o renal, antecedentes de enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, bradicardia, hipertrofia ventricular izquierda y cardioversión reciente de fibrilación auricular) o tratamiento simultáneo con más de un fármaco que prolonga el intervalo QT o que pueden inhibir su metabolismo o eliminación renal⁸⁻¹⁰. Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados son los antiarrítmicos, antihistamínicos, antimicrobianos, antieméticos, neurolepticos y antidepresivos¹¹⁻¹³.

El objetivo del estudio es conocer la prevalencia de la prescripción de fármacos con riesgo de prolongar el intervalo QT en un Área de Salud e informar a los médicos responsables de los factores de riesgo asociados a la aparición de TdP, con el fin de mejorar la seguridad en el paciente.

Método

Estudio descriptivo transversal y observacional de prevalencia que incluyó a pacientes de un Área de Sa-

lud, a los que se les dispensó, con receta del Sistema Nacional de Salud (SNS), algún fármaco con riesgo conocido (FRC) de prolongación del intervalo QT durante el mes de diciembre de 2013. La selección de un único mes pretende asegurar la concomitancia de los tratamientos. Se excluyeron pacientes menores de 18 años. Los datos fueron obtenidos del Sistema de Información de Consumo Farmacéutico Conclylia, que contiene información sobre especialidades farmacéuticas dispensadas con receta del SNS por las oficinas de farmacia de Castilla y León.

Para identificar los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, se revisó la página web del Centro de Arizona para la Educación e Investigación en Terapéutica (AzCERT); www.azcert.org. Los medicamentos fueron agrupados en 3 niveles de riesgo (conocido, posible y condicional) en función del grado de evidencia clínica disponible¹⁴. Se seleccionaron fármacos comercializados en España y que no fueran de uso hospitalario.

Para la búsqueda de interacciones con FRC, se revisaron las fichas técnicas y la plataforma online LEXICOMP® (Lexi-interact). Se consideró interacción farmacodinámica al tratamiento concomitante con otros fármacos con riesgo (conocido, posible o condicional) de prolongar el intervalo QT. Se consideró interacción farmacocinética al tratamiento concomitante con otros fármacos inhibidores fuertes del enzima implicado en el metabolismo del FRC o con otros que disminuyen su aclaramiento renal.

Los factores considerados de riesgo que podrían potenciar la prolongación del intervalo QT y/o producir TdP, fueron los siguientes:

- Obtenidos del programa Conclylia: edad ≥ 65 años, sexo femenino, interacciones farmacodinámicas/farmacocinéticas con el FRC, y/o dosis de citalopram o escitalopram superior a la recomendada por la AEMPS en mayores de 65 años (únicos fármacos en los que es posible conocer si se supera la dosis de riesgo, según la presentación dispensada)^{15,16}.
- Obtenidos de la historia clínica: problema cardíaco (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, bradicardia, hipertrofia ventricular izquierda y cardioversión reciente de fibrilación auricular), insuficiencia renal, insuficiencia hepática, alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipopotasemia) e hiper/hipotiroidismo.

Desde el Servicio de Farmacia de Atención Primaria se proporcionó a cada médico, en febrero de 2014, información sobre factores que aumentan la posibilidad de aparición de síndrome de QT largo y TdP inducida por medicamentos (Anexo), así como la relación de pacientes de su cupo en tratamiento con algún FRC. En esa relación se incluyeron: código de identificación de paciente (CIP), edad, sexo, FRC o con riesgo de prolongar el intervalo QT y fármacos que pueden modificar su metabolismo o eliminación renal. También se elabora-

ron recomendaciones para minimizar riesgos y se diseñó una encuesta con los siguientes objetivos: obtener información más completa sobre factores de riesgo en cada paciente, actitud clínica y opinión en cuanto a utilidad de la información facilitada. Se solicitó que la encuesta se devolviera al Servicio de Farmacia de forma anónima tanto en relación al médico como al paciente. Por otro lado, se analizó a través del programa Conclyia si en el mes de abril de 2014, se había eliminado o sustituido el FRC, en los pacientes identificados, por otro para la misma indicación pero sin riesgo proaritmico o al menos, con menos riesgo.

El análisis estadístico del estudio se realizó utilizando la media, la desviación estándar (DE) y el intervalo de confianza (IC) del 95% para las variables continuas y los porcentajes para las categóricas.

Resultados

Se identificaron 22 fármacos comercializados en España con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT, así como 35 fármacos que inhibían su metabolismo hepático o aclaramiento renal (Tabla 1).

Se identificaron 5.574 pacientes en tratamiento con al menos un FRC. Para el estudio se excluyeron los menores de 18 años (610), analizando los tratamientos de 4.964 pacientes, lo que supone el 3,2% sobre el total de usuarios mayores de 18 años, con tarjeta sanitaria del Área de Salud. Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 2.

En la población estudiada se registraron 5.159 FRC. En la Tabla 3 se muestran los 10 fármacos más frecuentemente prescritos con alto riesgo de prolongar el intervalo QT.

Tabla 1. Fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT e interacciones farmacocinéticas

Fármaco de riesgo conocido	Inhiben metabolismo	Inhiben Clr
Amiodarona	Claritromicina, gemfibrocilo, itraconazol, nicardipino, telitromicina	
Anagrelida	Fluoxamina	
Azitromicina		
Cloroquina	Bupropion, fluoxetina, paroxetina, terbinafina	
Clorpromazina	Ac. pipemídico, anticonceptivos orales, bupropion, ciprofloxacino, fenilpropanolamina, fluoxetina, fluoxamina, metoxaleno, paroxetina, quinidina, rofecoxib, terbinafina, zafirlukast	
Citalopram	Fluconazol, fluoxamina, gemfibrozilo, modafinilo, ticlopidina	
Claritromicina	Itraconazol, nicardipino, telitromicina	
Disopiramida	Claritromicina, itraconazol, nicardipino, telitromicina	
Domperidona	Claritromicina, eritromicina, itraconazol, nicardipino	
Dronedarona	Claritromicina, diltiazem, eritromicina, itraconazol, nicardipino, telitromicina, verapamilo	
Eritromicina	Claritromicina, itraconazol, nicardipino, telitromicina	
Escitalopram	Esomeprazol, fluconazol, fluoxamina, gemfibrozilo, lansoprazol, modafinilo, omeprazol, ticlopidina	
Flecainida	Amiodarona, bupropion, fluoxetina, paroxetina, quinina, terbinafina	
Haloperidol	Alprazolam, bupropion, claritromicina, clorpromazina, fluoxetina, fluoxamina, itraconazol, metoxaleno, norfloxacino, ofloxacino, paroxetina, sertralina	
Metadona	Claritromicina, eritromicina, fluconazol, fluoxamina, itraconazol, nicardipino, paroxetina, sertralina, telitromicina, verapamilo	
Moxifloxacino		
Ondansetron		
Pimozida	Ciprofloxacino, citalopram, claritromicina, eritromicina, escitalopram, fluconazol, fluoxetina, fluoxamina, itraconazol, metoxaleno, norfloxacino, ofloxacino, paroxetina, sertralina.	
Procainamida	Amiodarona, bupropion, fluoxetina, metoprolol, ofloxacino, paroxetina, propanolol, terbinafina	Ranitidina, trimetoprim
Sotalol		
Sulpirida		
Terfenadina	Citalopram, claritromicina, eritromicina, fluoxetina, fluoxamina, itraconazol, paroxetina, sertralina	

Nota: Clr: aclaramiento renal.

Tabla 2. Características de la muestra de pacientes

Características	N (%)	Media	DE (IC del 95%)
Edad (años)	-	65,5	18,6 (65,0-66,0)
Pacientes ≥ 65 años	2.852 (57,5)	-	-
Mujeres	3.176 (64,0)	-	-
Medicamentos/paciente	-	5,0	3,0 (4,9-5,1)

Nota: DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

Tabla 3. Fármacos con riesgo conocido de prolongación del intervalo QT prescritos con mayor frecuencia

Fármaco de riesgo	Pacientes N (%)
Azitromicina	1.376 (27,7)
Escitalopram	1.305 (26,3)
Citalopram	740 (14,9)
Moxifloxacino	325 (6,5)
Domperidona	257 (5,2)
Haloperidol	227 (4,6)
Claritromicina	209 (4,2)
Amiodarona	207 (4,1)
Flecainida	199 (4,0)
Eritromicina	100 (2,0)

Tabla 4. Potenciales interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas con los fármacos de riesgo conocido

Fármaco	Tipo de interacción	Pacientes N (%)
Furosemina	Farmacodinámica	420 (21,4)
Omeprazol	Farmacocinética	403 (20,5)
Hidroclorotiazida	Farmacodinámica	111 (5,6)
Mirtazapina	Farmacodinámica	103 (5,2)
Venlafaxina	Farmacodinámica	83 (4,2)
Levofloxacino	Farmacodinámica	80 (4,1)
Esomeprazol	Farmacocinética	76 (3,9)
Trazodona	Farmacodinámica	73 (3,7)
Escitalopram	Farmacodinámica	70 (3,6)
Azitromicina	Farmacodinámica	63 (3,2)

El factor de riesgo más frecuentemente identificado fue sexo femenino (64,0%); el 57,3% de ellas eran mayores de 65 años.

Del total de pacientes, 1.966 (39,6%) estaban en tratamiento concomitante con algún fármaco que interactuaba con el FRC: 1.488 (30,0%) presentaban potenciales interacciones con otros fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT, 261 (5,3%) presentaban interacciones con fármacos que inhibían el metabolismo del FRC y 217 (4,4%) presentaban ambos tipos de interacción. No se detectaron interacciones con fármacos que inhiben la eliminación renal del FRC. Se detectaron 2.597 interacciones, lo que supone una media de 1,32 (DE: 0,75; IC 95%: 1,29-1,35) por paciente. De los 102 pacientes que presentaron 3 o más interacciones, 76 (74,5%) fueron mujeres y 86 (84,3%) mayores de 65 años. Es importante destacar que en 138 pacientes se observaron potenciales interacciones entre dos FRC. Los fármacos que interactuaron con más frecuencia con los FRC se muestran en la Tabla 4.

El número medio de factores de riesgo detectados por paciente, sin considerar los reportados por los médicos (edad ≥65 años, sexo femenino, interacciones y dosis), fue 1,78 (DE: 1,18; IC 95%: 1,74-1,81). 568 (11,4%) pacientes no tenían factores de riesgo asociados, por el contrario, 1.249 (25,2%) tenían 3 o más.

De los 2.045 pacientes en tratamiento con citalopram o escitalopram, 200 (9,8%) superaban la dosis máxima recomendada por la AEMPS en mayores de 65 años.

La información sobre pacientes en tratamiento con FRC y factores que aumentan el riesgo de síndrome QT largo se comunicó al total de médicos de Atención Primaria del Área (213), de los cuales, 54 (25,4%) devolvieron la encuesta cumplimentada, lo que permitió obtener información adicional de 1.073 (21,6%) de los pacientes (Tabla 5). El 96,3% consideró útil haber recibido información y recomendaciones sobre los pacientes de su cupo; el 40,7% reconoció no valorar los posibles facto-

Tabla 5. Factores de riesgo y actitud clínica reportada por los facultativos

	Pacientes N (%)
N	1.073
Factores de riesgo	
Problema cardíaco	192 (17,9)
Hiper/hipotiroidismo	94 (8,8)
Insuficiencia renal	24 (2,2)
Alteraciones electrolíticas	16 (1,5)
Insuficiencia hepática	8 (0,7)
Actitud clínica	
Medición del intervalo QT	398 (37,1)
Retirada del fármaco	289 (26,9)
Reducción de dosis	113 (10,5)

Nota: Un mismo paciente puede presentar varios factores de riesgo.

res de riesgo antes de la prescripción; y el 96,3% consideró de utilidad recibir información sobre otros riesgos asociados al uso de los medicamentos en sus pacientes. El análisis realizado en el mes de abril, reveló que a 2.720 (54,8%) pacientes se les había retirado los FRC. En 220 de ellos, se sustituyó por otro con la misma indicación, pero sin riesgo o con menor riesgo de prolongar el intervalo QT (en 139 pacientes se prescribió otro antibiótico, en 65 se modificó su tratamiento neuropsiquiátrico, a 9 su tratamiento antiemético y a 7 el antiarrítmico). Los grupos farmacológicos de los FRC retirados con mayor frecuencia o sustituidos fueron: antibióticos (60,8%), antidepresivos (22,8%), antiarrítmicos (5,6%), antieméticos (5,5%) y neurolépticos (5,0%).

Discusión

Es ampliamente conocida la capacidad de ciertos fármacos de prolongar la repolarización del potencial de acción ventricular, que incluso ha motivado la retirada de medicamentos, pero poco se sabe de la frecuencia con la que son prescritos solos o en combinación con otros fármacos que también pueden tener un efecto proarrítmico. Este hecho es aún más importante en mujeres, pacientes de edad avanzada, antecedentes de enfermedad cardíaca, alteraciones electrolíticas e insuficiencia renal o hepática.

En el presente estudio, se ha analizado la frecuencia de prescripción en un mes, tanto de forma aislada como asociada, de fármacos con alto riesgo de prolongar el intervalo QT en un Área de Salud, encontrando que el 3,2% de los pacientes asegurados del Área, estaban en tratamiento extrahospitalario con al menos uno de estos fármacos. Otros autores han encontrado mayor prevalencia (10-20%), debido a que los periodos de estudio fueron superiores a un año^{17,18}. El 58% de los pacientes fueron mayores de 65 años y al igual que en otras series de casos publicadas, la mayoría fueron mujeres¹⁷⁻¹⁹.

Con el análisis realizado se trató de identificar a los pacientes que se podrían beneficiar de un seguimiento más estrecho e incluso de monitorización cardíaca a través de la realización de un ECG.

Los grupos farmacológicos de riesgo más frecuentes fueron antibióticos (40,4%) y antidepresivos (41,2%), resultados similares a los de otros estudios de ámbito extrahospitalario^{17,18}, con la diferencia de que el macrólido más prescrito en este estudio fue azitromicina y en los otros claritromicina y eritromicina. Esto es debido a que no consideraron azitromicina como fármaco de riesgo, dado que la Food and Drug Administration notificó la alerta con posterioridad a su publicación^{20,21}. Que los antibióticos sean uno de los grupos de riesgo más frecuentes puede deberse a su perfil estacionario de consumo, con mayor utilización en meses como el del estudio y, en concreto, azitromicina por su cómoda posología (3 días de tratamiento). En cuanto a los antidepresivos, la AEMPS

ha emitido notas informativas de riesgo con citalopram y escitalopram dependiente de la edad y dosis^{15,16}. En el presente estudio, 200 pacientes en tratamiento con estos fármacos superaban la dosis máxima recomendada. Antibióticos y antidepresivos son grupos farmacológicos con altas tasas de prescripción en Atención Primaria, lo que demuestra la importancia de que se realice una adecuada valoración del balance beneficio/riesgo, antes de prescribir estos medicamentos en población de riesgo.

Por otro lado, en el caso de que un paciente esté siendo tratado con un FRC y requiera la administración de otro, se debería seleccionar el que presente menor riesgo proarrítmico y no inhiba su metabolismo o eliminación renal. En una revisión de 229 casos publicados de TdP inducida por fármacos no antiarrítmicos, hallaron que el 39% de los casos se produjeron por la combinación de más de un fármaco con capacidad de prolongar el intervalo QT, y el 38% por la combinación de un fármaco con capacidad de prolongar el intervalo QT y un fármaco que inhibía su metabolismo¹¹. En nuestro estudio, el 39,6% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento simultáneo con otros fármacos con capacidad de interactuar con el FRC, resultado muy superior a los descritos por otros estudios realizados en Estados Unidos, que encontraron una incidencia en torno al 10%^{17,18}. La explicación podría estar en la falta de sistemas informatizados de prescripción, en nuestro Área de Salud, que alerten de potenciales interacciones de este tipo.

Los fármacos más frecuentemente implicados en las interacciones detectadas fueron los diuréticos (furosemida e hidroclorotiazida). El AzCERT considera que tanto furosemida como hidroclorotiazida sólo suponen riesgo a altas dosis, interacciones con otros fármacos, etc., pero también son fármacos con altas tasas de prescripción.

Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de factores predisponentes es fundamental en la aparición de arritmia grave. En nuestro estudio, cuando se consideraron sólo los que se obtuvieron del programa Concylla, se identificaron 1.249 pacientes que tenían 3 o más factores de riesgo y una media de casi 2 por paciente. Por este motivo, se consideró necesario recabar más información, mediante encuesta dirigida a los médicos, sobre el conocimiento de los riesgos asociados, actitud clínica tomada tras su evaluación (retirada del fármaco, disminución de dosis y/o realización de ECG), identificación de otros factores predisponentes y opinión sobre la utilidad de este tipo de información. De los 54 médicos que devolvieron la encuesta, prácticamente todos consideraron útil la información y aproximadamente un 40%, reconocieron no valorar en la práctica clínica habitual los posibles factores de riesgo antes de prescribir algún FRC. Consideramos que para los médicos es más fácil recordar y relacionar la prolongación del intervalo QT con fármacos que actúan a nivel cardiovascular. Gracias a la encuesta se obtuvo información adicional del 21,6% de los pacientes comunicados; a 289 de ellos, se les retiró el FRC y a 398,

se les realizó ECG de control. Los médicos valoraron positivamente la información facilitada al considerarla de gran utilidad, posiblemente debido a la escasez de tiempo para consultar fuentes bibliográficas y ausencia de sistemas de alerta en el momento de la prescripción informatizada. Un sesgo a considerar es que se desconoce el grado de aceptación por el resto de médicos del Área y que quizá los profesionales que contestaron, fueron los más implicados y comprometidos con este tipo de actuaciones realizadas desde el Servicio de Farmacia.

Cabe destacar que, según el análisis realizado posteriormente, en algo más de la mitad de los pacientes identificados se retiró el FRC. Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos de los fármacos retirados fueron antibióticos, con mayor consumo en el mes de estudio y con un tiempo de utilización limitado, algo que también ocurre con los antieméticos. Por ello, no podemos concluir que los resultados obtenidos, en relación a la retirada posterior de medicación, se deban únicamente a nuestra intervención. No obstante, la información facilitada a los médicos puede ser de utilidad para evitar futuras prescripciones de estos fármacos en pacientes de riesgo, mejorando su seguridad.

Dentro de las limitaciones del estudio está el hecho de que los pacientes pudieron retirar los medicamentos de la oficina de farmacia durante el mes analizado, pero no haber sido administrados en su totalidad (incumplimiento terapéutico) o tomados simultáneamente.

Otra limitación es que sólo se identificaron pacientes a los que se les prescribió en receta del SNS en diciembre de 2013, no pudiendo valorar el riesgo en pacientes del ámbito privado, en los que no retiraron sus medicamentos en el mes de estudio o en los que fue imposible su identificación por ser recetas de médicos de Atención Especializada y/o prescripción manual.

Al realizar el análisis de interacciones, no se han considerado plantas medicinales, homeopatía o alimentos como el zumo de pomelo, etc. También se desconocen las posibles interacciones con fármacos obtenidos sin receta. Además, la escasa colaboración de los facultativos en la devolución de la encuesta al Servicio de Farmacia, ha impedido obtener el perfil completo de factores de riesgo y evaluar la frecuencia de aparición de efectos adversos, derivados de la prescripción de fármacos de riesgo. Por ello, sería recomendable que se considerase en futuras investigaciones para conocer el alcance y relevancia clínica de estos hallazgos.

En cuanto a la validez externa de los resultados, han sido pocos los estudios encontrados, e inexistentes en nuestro país, con misma metodología y criterios de inclusión para poder establecer comparaciones.

Para concluir, consideramos que la prevalencia detectada, en el Área de Salud, en la prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT, es relevante teniendo en cuenta que los pacientes tenían además otros factores de riesgo. El farmacéutico de Atención Primaria, a tra-

vés de la identificación de pacientes y sus factores de riesgo, para su posterior comunicación a los médicos responsables, lleva a cabo una actividad de formación que permite un seguimiento más estrecho de este tipo de prescripciones, mejorando la calidad de la atención y seguridad en el paciente.

Conflicto de intereses

Los autores expresamos que no hay conflicto de intereses al redactar el manuscrito.

Agradecimientos

A los médicos de Atención Primaria del Área de Salud que colaboraron con este estudio devolviendo la encuesta cumplimentada.

Comunicación a Congreso

Díaz Madero, MJ. Hernández Arroyo, D. Menacho Miguel. Intervención para una prescripción segura de fármacos que prolongan el intervalo QT. XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, 29-31 Octubre. Mérida

Anexo. Recomendaciones a los médicos para minimizar riesgos

El síndrome de QT largo es una alteración de la actividad eléctrica del corazón que se caracteriza por una prolongación del intervalo QT. El origen puede ser hereditario o puede estar ocasionado por ciertos medicamentos. Se puede presentar como síncope, mareos, taquicardia ventricular polimórfica denominada "*torsión de puntas*", que en algunos casos desencadena una fibrilación ventricular y pudiera asociarse a muerte súbita cardíaca.

Astemizol, terfenadina, cisaprida, etc., son fármacos que han sido retirados por riesgo de prolongación del intervalo QT y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha publicado varias alertas de seguridad en relación a prolongación del intervalo QT con fármacos como citalopram, escitalopram, ondansetron y domperidona.

La incidencia de "*torsión de puntas*" inducida por fármacos es baja, sin embargo puede verse incrementada al prescribir fármacos que prolongan el intervalo QT, en pacientes polimedicados y en los que concurren determinados factores predisponentes.

Factores que aumentan la posibilidad de síndrome de QT largo y torsión de puntas inducida por medicamentos:

- Edad. El riesgo aumenta en mayores de 65 años.
- Sexo. Mayor riesgo en mujeres.

- Problemas de salud cardiacos: bradicardia (frecuencias cardiacas < 60 lpm), cardioversión reciente de fibrilación auricular especialmente con antiarrítmicos, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, síndrome QT largo subclínico.
- Hiper/hipotiroidismo.
- Insuficiencia renal o hepática.
- Hipocalcemia. Calcio sérico < 8,6 mg/dl.
- Hipomagnesemia. Magnesio sérico < 1,5 mg/dl.
- Hipopotasemia. Potasio sérico < 3,5 mg/dl.
- Asociación de fármacos que prolongan el intervalo QT y/o administración de dosis altas.
- Administración concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT con un inhibidor de su metabolismo hepático o eliminación renal.

Fármacos con riesgo conocido o mayor evidencia de prolongación del intervalo QT:

Amiodarona, Anagrelida, Azitromicina, Cloroquina, Clorpromazina, Citalopram, Claritromicina, Disopirami- da, Domperidona, Dronedrona, Eritromicina, Escitalopram, Flecaína, Haloperidol, Metadona, Moxifloxa- cino, Ondansetron, Pimozida, Procainamida, Sotalol, Sulpirida, Terfenadina.

Para una prescripción segura de los medicamentos que prolongan el intervalo QT, SE RECOMIENDA:

- Valorar los posibles factores de riesgo que pueden estar presentes (bradicardia, alteraciones electrolíticas, patologías cardiacas, endocrinas, etc.), porque podría estar contraindicada la prescripción o ser mayor el riesgo que el beneficio.
- Comprobar si se va a utilizar en combinación con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT o que inhiben su metabolismo, porque se potencia la capacidad de prolongar el intervalo QT y el riesgo de producir *Torsión de Puntas*.
- No sobrepasar la dosis recomendada.
- Realizar una medición del intervalo QT en el electrocardiograma previa a la administración del medicamento con capacidad de prolongar el intervalo QT y evitar su prescripción en pacientes con un intervalo QT ligeramente prolongado.

Bibliografía

1. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*. 1964;30:17-26.
2. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350:1013-22.
3. INFAC. Medicamentos e intervalo QT; 2013 [consultado 7 Abr 2014]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_21_n_6_Medicamentos_intervalo_QT.pdf
4. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:16-23.
5. Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: does ethnicity of the thorough QT study population matter? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:347-58.
6. Food and Drug Administration. International conference harmonization guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs; 2005 [consultado 29 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129357.pdf>.
7. Kunkler K. Acquired long QT syndrome: risk assessment, prudent prescribing and monitoring, and patient education. *J Am Acad Nurse Pract*. 2002;14:382-9.
8. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *Scientific World Journal*. 2012;2012:212178.
9. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:934-47.
10. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35:361-90.
11. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:415-27.
12. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1216-31.
13. Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos?. *Med Clin (Barc)*. 2014 Mar 18. pii: S0025-7753(14)00120-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.01.027>. [Epub ahead of print].
14. Web de Arizona Center for Education and Research on Therapeutics [consultado 17 Dic 2013]. Disponible en: <https://www.crediblemeds.org/healthcare-providers>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 19/2011. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma; 2011 [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 23/2011. Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma; 2011 [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_23-2011.htm.
17. Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med*. 2003;114:135-41.
18. Allen LaPointe NM, Curtis LH, Chan KA, Kramer JM, Lafata JE, Gurwitz JH, et al. Frequency of high-risk use of QT-prolonging medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:361-8.
19. Baptista R, Silva S, Dias P, Monteiro P, Feio J, Providência LA. In-hospital prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of more than 100,000 patients. *Int J Cardiol*. 2011;147:165-6.
20. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms; 2013 [consultado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm>.
21. Food and Drug Administration. FDA Statement regarding azithromycin (Zithromax) and the risk of cardiovascular death; 2012 [consultado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm>.