



# PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT INDUCIDA POR FÁRMACOS: ¿SE TIENE SIEMPRE EL DEBIDO CUIDADO?

Qt interval prolongation induced by drugs: do we always take care?

Dr.Cs Julio L. Álvarez González.

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

**“Un médico sin Fisiología se tambalea por un camino sin rumbo, practicando una farmacia de cerbatanas en la cual, algunas veces le acierta a la enfermedad y otras al paciente...”.**

**Sir William Osler, 1895**

**Correspondencia:** Laboratorio de Electrofisiología. ICCCV. CP: 10400. Tel: 8386165 alvarezj@infomed.sld.cu

Para el Cardiólogo, no cabe lugar a dudas que un paciente con Síndrome de QT largo (SQTL; muy comúnmente referido con sus siglas en Inglés LQTS) congénito tiene que ser "seguido de cerca" y eventualmente tratado farmacológicamente o, preferiblemente, con desfibriladores automáticos implantados: el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares fatales (tipo *torsades de pointes*; TdP) en este tipo de paciente es elevado. El Cardiólogo está consciente también de la existencia de "un" SQTL adquirido (y de los riesgos que conlleva), aunque generalmente lo considera asociado a fármacos, en su mayoría aquellos que son bloqueadores de canales de potasio responsables de la repolarización cardíaca. El Cardiólogo que está al tanto de las investigaciones modernas, maneja, inclusive, el concepto de una cierta "predisposición genética" a desarrollar este SQTL adquirido. Pienso, sin embargo, que pocas veces se tiene en cuenta que en la hipertrofia ventricular fisiológica del atleta, en la hipertrofia ventricular patológica de diversas causas y en el corazón remodelado por diferentes patologías (isquemia, diabetes, etc.), el intervalo QT se encuentra prolongado y es, en cierta forma, también "adquirido"<sup>1-2</sup>. Los individuos que presentan esta peculiaridad, constituyen una población susceptible de ser tratada, por las más disímiles causas no cardiovasculares, con fármacos que en no pocas ocasiones,

provocan, como efecto colateral adverso, una prolongación del intervalo QT. Existe también otra población de pacientes, con corazón aparentemente sano, que recibe tratamientos con fármacos no cardiovasculares, que tienen acciones laterales adversas para el sistema cardiovascular, una de ellas, la prolongación del intervalo QT. Pienso que, desgraciadamente, no parece ser muy común que el médico analice cuidadosamente la medicación que indica a estos tipos de pacientes. ¿Un problema médico? Permítaseme exponer aquí algunas consideraciones al respecto.

En el presente número de la Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, González Almarcegui et al.<sup>3</sup> exponen un caso que ejemplifica muy bien esta problemática. Se trata de un paciente que estaba sometido a una compleja medicación (*tiaprida, mirtazapina, escitalopram, alprazolam y clorazepato dipotásico*) por mostrar trastornos de ansiedad y que se presenta al hospital con una infección respiratoria severa. Se desconoce si el paciente tomaba otros medicamentos (por ejemplo: *AINE, antihistamínicos, antimigrañosos, etc.*) y no se indica si padecía alguna otra condición patológica. Aparentemente el intervalo QT de su ECG al ingreso, era normal. Se le suministra tratamiento con *levofloxacin* y *ceftriaxona* (¿dosis?) y seis horas después, inicia episodios de taquicardia ventricular y TdP que intentan ser revertidos con *amiodarona*, pero sin éxito. El reajuste del tratamiento con cam-

bio de antibiótico y supresión de la *amiodarona* (suministrando *sulfato de magnesio e isoproterenol*), estuvo aparentemente asociado con la reversión de la taquicardia ventricular.

Creo que esta presentación de caso es sumamente importante y que en ella hay varios aspectos que se deben destacar ya que reflejan situaciones que ocurren con cierta frecuencia en la práctica médica. En este caso, están involucrados psicofármacos, antibióticos y un antiarrítmico, pero la situación es aplicable a otros grupos de fármacos. La lista de compuestos que son capaces de prolongar el intervalo QT es bastante larga<sup>4</sup>. Cuáles son los aspectos a destacar: ¿Estaba al tanto el psiquiatra que medicó a este paciente, de que suministraba dos fármacos (*escitalopram* y *tiaprida*) que son capaces de prolongar el intervalo QT? Para el *escitalopram* en particular, existen referencias en la literatura que indican que éste prolonga, de manera dependiente de la dosis, el intervalo QT<sup>5-7</sup>. ¿Había hecho el psiquiatra una correcta evaluación cardiovascular de este paciente para tratar de establecer, con la mayor precisión posible, el riesgo que le imponía al suministrar estos medicamentos? ¿Analizó la posibilidad de interacciones medicamentosas con los otros psicofármacos (o medicamentos de otro tipo que eventualmente recibiera), que pudieran también influir sobre la duración del intervalo QT en este caso? Este es un aspecto importante aun si para el resto de los psicofármacos indicados no hay evidencias claras de alteraciones del QT. ¿Se interrogó al paciente para saber si tomaba algún otro medicamento capaz de prolongar el intervalo QT? Medicamentos como el *diclofenaco* y la *tizanidina* (de uso en pacientes con molestias osteo-mioarticulares), la *cisaprida* (gastritis), el *zolmitriptan* (antimigrañoso), etc., son capaces de prolongar el intervalo QT, en ocasiones inducir TdP y son utilizados para aliviar condiciones bastante frecuentes en la población<sup>4</sup>. La *terfenadina* (antihistamínico) fue retirada del mercado por esta razón. Y no solo medicamentos, un simple elemento natural como el jugo de toronja, puede prolongar considerablemente el intervalo QT en individuos sanos<sup>8</sup>.

Curiosamente, a este paciente, que ya estaba "impregnado" con dos fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, al desarrollar los episodios de arritmias, se le suministra *amiodarona*, fármaco con amplia reputación de inducir este efecto colateral (aunque no es muy pro-arrítmica cuando se usa

sola)<sup>9</sup>. Como era de esperar, el ECG de este paciente mostró, en esta condición, un intervalo QT prolongado (QTc = 613 ms; 36% mayor que la media normal de 450 ms). Pienso que el hecho de que el intervalo QT en el ECG al ingreso fuera aparentemente normal, no impide que se debía tener muy en cuenta que el paciente ya estaba tratado con dos fármacos que prolongan el QT. Hay dos razones simples: 1.- No se evaluó la dispersión del QT (muy relacionada a la inestabilidad eléctrica cardíaca) en ese paciente que tomaba fármacos que prolongan el intervalo QT. Una correcta evaluación de la dispersión del QT puede dar una buena idea del riesgo de padecer arritmias cardíacas. Recordemos que la simple medición del QT (por demás siempre plagada de imprecisiones) en una derivación del ECG puede no traducir cambios sutiles, pero potencialmente muy importantes, en la región de células M. 2.- Pueden ocurrir interacciones medicamentosas y/o potenciación de un efecto ya existente (en este caso, la prolongación del QT), o aparecer nuevos efectos (por razones obvias, una bradicardia en este caso es muy poco deseada).

Creo que, en casos como estos, el médico debe ser en extremo cuidadoso en su análisis y pensar que, por muy preparado que crea estar o por mucha experiencia que considere tener, siempre habrá interacciones de medicamentos (algunas desconocidas) con consecuencias no previstas como: suma de efectos "poco importantes" para dar uno inesperadamente relevante, condicionamiento de la acción de un fármaco por la presencia de otro, etc. Una breve reflexión en estos casos (al menos intuitivamente), puede hacer que no se ponga en riesgo innecesario a este tipo de pacientes. En ocasiones la baja incidencia o por ciento de casos en los que ocurren efectos adversos como el que hemos tratado aquí, parece influir sobre el pensamiento del médico. No obstante, hay que ser cuidadoso con los números. Por ejemplo, la muerte súbita de origen cardíaco en atletas jóvenes de alto rendimiento (causada mayormente por un intervalo QT prolongado y arritmias ventriculares<sup>1</sup>) ocurre con una incidencia de 1:100,000 a 1:50,000 anualmente. No parece muy elevada pero resulta ser 4 veces mayor (!!) que en la población no deportista de la misma edad. Para el que sufre el efecto adverso y sus familiares, la incidencia es, por supuesto, máxima! ¿Se podrá algún día calcular el nivel de yatrogenia por estas razones?

Desgraciadamente la industria farmacéutica en el mundo, da la impresión de estudiar y verificar cada vez menos las posibles acciones colaterales de los fármacos antes de lanzarlos al mercado. Y los médicos parecen confiar en el “prestigio” de las firmas y en las publicaciones en grandes revistas de quienes han trabajado para los laboratorios. Pero eso es, sin dudas, tema de discusión para otro comentario.

Esta presentación de caso resulta de mucha utilidad para nuestros Cardiólogos pues situaciones parecidas pueden ocurrir con cierta frecuencia. Pongamos por ejemplo a un paciente de 60 años, hipertenso controlado solo desde hace 5 años (tiene hipertrofia ventricular izquierda), para lo cual toma (además de un IECA) *clortalidona* y que padece, además, de dolores articulares (se administra *diclofenaco*); con frecuencia padece de migrañas, para la cual, consume *zolmitriptan*. Ante una infección “X” severa o una molesta gastritis, ¿pensaría usted administrar antibióticos como la *levofloxacina* o la *eritromicina* o un fármaco procinético serotoninérgico como la *cisaprida*? ¿Los suministraría, sin pensarlo mucho, a un atleta de alto rendimiento con una declarada hipertrofia ventricular fisiológica y que toma *diclofenaco* para aliviar un proceso inflamatorio? Ninguno de estos dos ejemplos es “traído por los pelos”.

Pienso que es necesario que nuestros Cardiólogos estudien la Farmacología, en el amplio sentido del término y que conozcan de Farmacocinética y también de Farmacodinámica, la cual maneja hoy conceptos muy modernos, a nivel molecular. Debe estar muy al tanto de las posibles interacciones entre medicamentos de todo tipo (sus pacientes pueden necesitar también de medicamentos típicamente no cardiovasculares). Pero para ello deben conocer también las bases: la Fisiología y la Fisiopatología y conocer el lenguaje de la Cardiología Moderna (para muchos Cardiología Molecular). Es necesario que vayan más allá de las “normas”, “indicaciones” y “guías prácticas”. Este es un aspecto en el que, desde hace años, estamos insistiendo pero al que, desgraciadamente, poca atención se le presta, en cierta medida porque las ciencias básicas y la investigación básica se siguen viendo como tiempo perdido o, en el mejor de los casos, como “ciencia ficción”. Sin embargo, las Ciencias Básicas han aportado lo más importante: los mecanismos íntimos que han permitido a su vez identificar los

blancos terapéuticos y desarrollar las herramientas para tratar la enfermedad.

Ernest H. Starling, famoso por su “Ley del Corazón”, señaló en 1918<sup>10</sup>: “...*No queremos que el médico que entre a la sala tenga en la punta de la lengua las propiedades y pesos atómicos de todos los elementos o que esté preparado para dar una explicación histórica todos los puntos de vista del origen del latido cardíaco. Queremos, no obstante, que el estudiante se haya metido lo suficiente en las ciencias química y fisiológica como para que se haya imbuido del espíritu científico y que sepa hacia donde tiene que virarse para refrescar su conocimiento en cualquier materia relacionada con los problemas que enfrenta en la sala*”.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Varró A, Backzó I.: Possible mechanisms of sudden cardiac death in top athletes: a basic cardiac electrophysiological point of view. *Pflügers Archiv Eur. J. Physiol.* 2010, 460: 31-40.
2. Swynghedauw B, Editor, *Cardiac Hypertrophy and Failure*. 1990, INSERM/John Libbey, Paris, France.
3. González Almarcegui I, Fernández Salvatierra L, et al.: Síndrome de QT largo y torsades de pointes tras la administración de levofloxacino. *Rev. Cub. Cardiol. Cir. Cardiovasc.*
4. Woosley RL.: *Drugs That Prolong the QT Interval and/or Induce Torsades de Pointes*. Disponible en: <http://www.Torsades.org>.
5. Weeke P, Jensen A, Folke F, et al.: Antidepressant use and risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control stud. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011, 92: 72-9.
6. Cooke MJ, Waring WS. Citalopram and cardiac toxicity. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012 Sep 21. [Epub ahead of print].
7. Citalopram (Celexa) and QT Interval Prolongation. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. Issue #: 1398. Article Code: 1398b. Date: Sept 3, 2012, 54: 71-72. Disponible en: <http://secure.medicalletter.org>
8. Zitron E, Scholz E, Owen RW, et al.: QTc Prolongation by grapefruit juice and its potential pharmacological basis: HERG channel blockade by flavonoids. *Circulation* 2005;111: 835-38.
9. Goodman & Gilman's. *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 2008, Edited by: LL Brunton and KL Parker. McGraw-Hill Medical. New York. Chapter 34: Antiarrhythmic Drugs.
10. Starling EH: The Medical Education in England: the overloaded curriculum and the incubus of the examination system. *Brit. Med. J.* 1918, ii: 258-9.

**Recibido:** 15-03-2013

**Aceptado:** 15-04-2013