

FARMACOTERAPÉUTICA

de la Comunitat Valenciana

Publicación de la Dirección General
de Farmacia y Productos Sanitarios

FÁRMACOS Y PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

1. **Ramírez Gil, J.** Metge Especialista en Medicina Familiar i Comunitària. Departament de Salut de València-Arnau de Vilanova-Llíria.
2. **Puig Ferrer, M.** Farmacèutica. Servei de Prestació Farmacèutica i Dietoterapèutica. Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris.
3. **Esteban Rebol, A.** Subdirectora General d'Optimització i Integració. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública.
4. **Dorado García, ML.** Metgessa Unitat de Conductes Addictives. Departament de Salut Hospital General Universitari de València.
5. **Gómez Cotino, E.** Farmacèutica. Servei de Prestació Farmacèutica i Dietoterapèutica. Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris.

Introducción

La prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) como efecto adverso de un medicamento se describió por primera vez en los años sesenta del S. XX en relación con la quinidina e inicialmente se asoció con ciertos antiarrítmicos. En la actualidad, la lista de fármacos en que se ha descrito capacidad para alterarlo a dosis terapéuticas es extensa e incluye medicamentos de uso común (como antieméticos, antibióticos, antihistamínicos o psicofármacos), encontrándose dicha relación en continua revisión y crecimiento. **La prolongación del intervalo QT puede predisponer a la aparición de eventos arrítmicos como taquicardia ventricular polimórfica, Torsade de Pointes (TdP) y muerte súbita de origen cardiaco**¹.

La incidencia real de síndrome de QT largo (SQTL) de causa farmacológica es incierta, ya que en la mayor parte de ocasiones cursa de forma asintomática, y es difícil cuantificar el riesgo, tanto absoluto como comparativo de ciertos principios activos y combinaciones terapéuticas. Aunque la incidencia aislada de TdP para un determinado fármaco se estima un evento de muy baja casuística, debido a sus potenciales consecuencias **supone un problema relevante cuando se trata de medicamentos de amplio uso a nivel poblacional, especialmente en el contexto de auge de la polimedicación**¹. En un estudio en Países Bajos, el uso de cualquier medicamento con capacidad para prolongar el intervalo QT fue asociado con un riesgo significativamente mayor de muerte súbita de origen cardiaco (OR 2,7), habiéndose observado el mayor riesgo con fármacos antipsicóticos (OR 5,0)².

La capacidad para prolongar el intervalo QT es un hecho que debe ser tenido en cuenta tanto en la autorización de nuevos medicamentos como en su prescripción, ya que el uso de determinados principios activos, especialmente en determinadas circunstancias, puede tener una relación beneficio-riesgo desfavorable¹. Las agencias reguladoras exigen la identificación de este riesgo durante las fases de investigación preclínica y clínica. De hecho, **la prolongación del intervalo QT, con o sin efecto proarrítmico es, junto a la hepatotoxicidad, la causa más frecuente de retirada de fármacos del mercado**. En los últimos años se han retirado por este motivo principios activos como cisaprida, astemizol, terfenadina o grepafloxacino. Asimismo, **la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado alertas de seguridad relativas a citalopram, escitalopram, ondansetrón, domperidona e hidroxizina** en relación con el riesgo de producir prolongación del intervalo QT de forma dependiente de la dosis³.

El objetivo de este boletín es dar a conocer información sobre medicamentos con riesgo de prolongación del intervalo QT y contribuir a optimizar su uso. Posteriormente a su publicación será implementada una nueva herramienta de ayuda en el módulo de prescripción relacionada en el entorno de MPRE.

Síndrome de QT largo

El SQTl puede ser adquirido o congénito. **La principal causa de SQTl adquirido es el consumo de fármacos** que provocan repolarización prolongada por bloqueo de los canales de potasio y, como consecuencia, postdespolarizaciones tempranas y riesgo de TdP. Existen otras causas de SQTl adquirido, como cardiopatías estructurales, bradiarritmias, alteraciones electrolíticas o tiroideas, entre otras ^{3,4,5,6,7}.

El SQTl congénito es una enfermedad hereditaria ocasionada por mutaciones de genes que codifican las proteínas de los canales transmembrana de sodio o potasio, prolongando la repolarización ventricular, lo que predispone a la aparición de TdP. Una de las canalopatías más importantes de este grupo es el síndrome de Romano-Ward. No obstante, **parece existir una relación entre ambas formas** (SQTl adquirido y congénito), ya que se han identificado pacientes con predisposición genética que, aunque presentan un QT normal o límite, son más susceptibles a su elongación por exposición a fármacos y/o por la concurrencia de alteraciones electrolíticas ^{4,6,8,9}.

Aunque la prolongación del intervalo QT se reconoce como un marcador imperfecto del riesgo de arritmia de los distintos fármacos, **en general se da una relación cualitativa entre su incremento y el riesgo de TdP** ^{3,5}. No obstante, cabe destacar que no todos los medicamentos que prolongan el QT son proarrítmicos, y que la no prolongación del intervalo no es garantía de ausencia de proarritmia ⁴.

La mayor parte de la población tiene valores de QT entre 380 y 440 milisegundos (ms) (rango de normalidad). Debido a que se correlaciona de forma inversa con la frecuencia cardiaca, su medición se debe corregir idealmente por este factor. Para ello, se recomienda utilizar la fórmula del QT corregido (QTc), siendo una de las más comúnmente empleadas la de Bazett:

$$QT \text{ corregido (QTc)} = \frac{\text{Intervalo QT}}{\sqrt{RR}}$$

Se considera prolongado un intervalo QTc mayor de 470 milisegundos en hombres, o mayor de 480 milisegundos en mujeres. Antes de la pubertad, un QTc menor de 450 milisegundos puede ser valorado como normal ². Valores por encima de los 500 milisegundos, o un incremento de 60 milisegundos sobre el valor basal confieren un incremento del riesgo de TdP (Figura 1) ⁵.

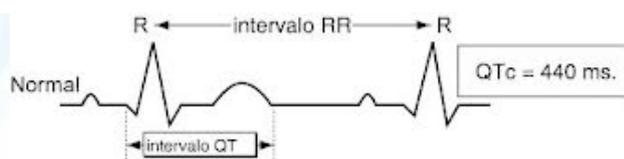


Figura 1. QT normal y QT prolongado ⁵

La TdP se caracteriza por la presencia en el ECG de complejos QRS con cambio de eje, de amplitud variable, el cual refleja que existe retraso en la repolarización ventricular y prolongación de la duración del potencial de acción cardíaco ⁴.

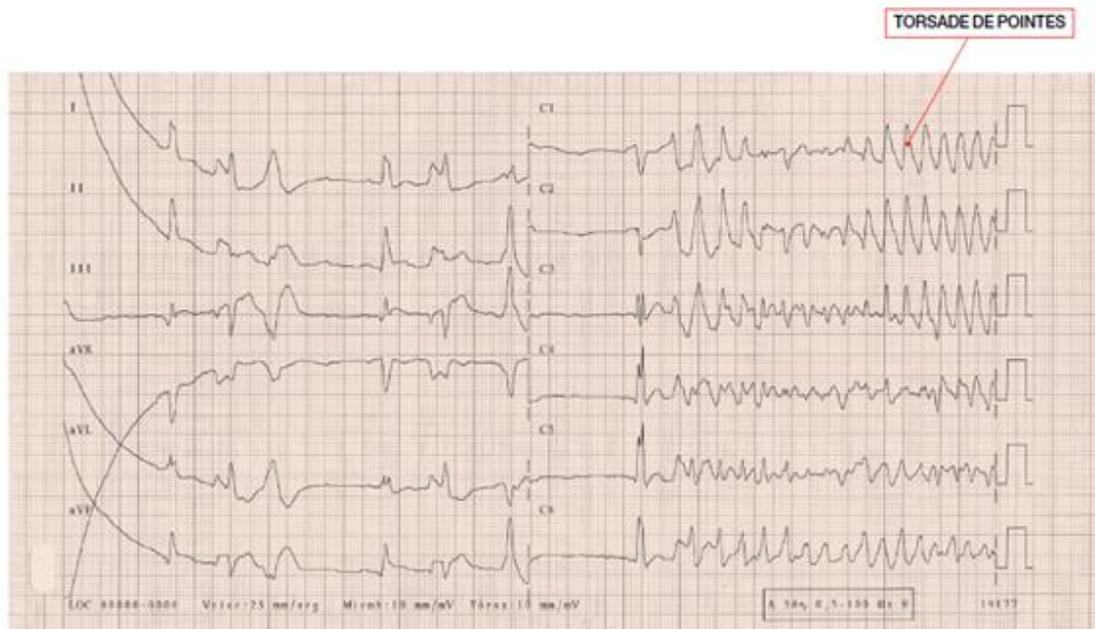


Figura 2. Ejemplo de ECG de un paciente con TdP ⁴

Cuadro clínico y evaluación

El perfil clínico de SQTl adquirido es variable: si bien **la mayoría de los pacientes son asintomáticos** y solo pueden ser diagnosticados mediante un ECG, **una minoría puede presentar eventos arrítmicos**. Éstos pueden cursar de forma paucisintomática, o bien manifestarse en forma de palpitaciones o cuadro sincopal (incluyendo debilidad, mareo e incluso convulsiones). Si tiene lugar arritmia, a menudo es autolimitada y de corta duración, pero si se prolonga en el tiempo, pueden derivar en fibrilación ventricular (15-20% de casos), parada cardiorrespiratoria y muerte súbita de origen cardíaco ^{2,4,5,10}.

La evaluación de todos los pacientes con sospecha de SQTl adquirido incluye una revisión completa del historial, incluyendo la farmacoterapia, junto con un ECG de 12 derivaciones y una analítica de sangre con bioquímica que incluya potasio, magnesio y calcio, así como un examen toxicológico ¹⁰.

Factores de riesgo de prolongación del intervalo QT

Tabla 1. Factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y TdP

Sexo	Más frecuente en mujeres ^{1,7}
Edad	Más frecuente en mayores de 65 años ¹
Cardiopatía estructural	Insuficiencia cardíaca, disfunción diastólica, cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular izquierda ^{4,11,12}
Cardioversión reciente	Cardioversión reciente de fibrilación auricular, especialmente con antiarrítmicos con capacidad para prolongar el intervalo QT ¹³
Alteraciones electrocardiográficas	Prolongación del QT esporádica o por factores genéticos ²
Insuficiencia renal y/o hepática	Disminución de su metabolismo y excreción, y por tanto aumento de la concentración de ciertos fármacos ^{14,15}
Anorexia	Por aumento del metabolismo catabólico, uso de psicofármacos y/o presencia de alteraciones electrolíticas ¹⁶
SQTL congénito	En ocasiones, la susceptibilidad genética se puede expresar cuando el paciente entra en contacto con ciertos factores de riesgo (fármaco, alteración electrolítica) ^{4,6,8,9}

Factores potencialmente modificables

Alteraciones tiroideas	Especialmente hipotiroidismo ⁵
Interacciones medicamentosas	<ul style="list-style-type: none"> - Coadministración de fármacos con capacidad para prolongar el intervalo QT ¹⁰ - Coadministración de fármacos y/o alimentos inhibidores del metabolismo y/o excreción (inhibidores citocromo p-450 como macrólidos, antifúngicos imidazólicos, inhibidores de la proteasa, zumo de pomelo, etcétera) ^{2,5} - Fármacos para tratar la COVID-19: el uso de hidroxiclороquina en combinación con azitromicina, o en monoterapia, puede bloquear la corriente rápida de los canales de potasio ^{2,17,18,19}
Determinadas posologías	Administración de dosis altas y/o infusiones rápidas de fármacos que prolongan el intervalo QT ^{2,4}
Alteraciones electrolíticas	Hipopotasemia e hipomagnesemia y en menor medida hipocalcemia , de cualquier etiología, incluyendo medicamentosa: diuréticos, glucocorticoides, agonistas betaadrenérgicos, inhibidores de la bomba de protones ^{3, 14} . Cuadros de diarrea y vómitos pueden producir alteraciones hidroelectrolíticas ¹⁰ .
Bradycardia	Puede provocar un descenso en la concentración extracelular de potasio , provocando la inhibición de los canales de este ion ²⁰ . Puede ser causada por antiarrítmicos (disopiramida, flecainida, propafenona, amiodarona, dronedarona, sotalol, adenosina, venakalant), digoxina, betabloqueantes, ivabradina, ranolazina, diltiazem, verapamilo, donepezilo, galantamina, rivastigmina, etcétera ¹

La prolongación del QT de causa farmacológica es un efecto reversible al suspender el tratamiento, en un tiempo que depende especialmente de la semivida de eliminación del fármaco ¹⁰. Por último, respecto al embarazo, cabe destacar que el uso de fármacos que prolongan el QT durante la gestación expone al feto a los mismos riesgos que a la madre ¹⁰.

Fármacos con capacidad para prolongar el intervalo QT

Encontramos principios activos que prolongan el intervalo QT en numerosos grupos farmacológicos: antieméticos, antibióticos, antihistamínicos, antipsicóticos, antidepresivos, antiarrítmicos, antivirales o antifúngicos, entre otros ^{3,4,5}. **Los fármacos asociados con prolongación del intervalo QT pueden ser agrupados en categorías de riesgo según el nivel de evidencia**, de acuerdo con la metodología del proyecto CREDIBLEMEDS, del *Center for Education and Research on Therapeutics* (AZCERT) de la Universidad de Arizona (EEUU) ²¹. Las siguientes tablas han sido elaborados tomando como referencia dicha base de datos, y han sido completadas con información procedente del boletín del Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME) ¹, la revista farmacoterapéutica *Prescrire* ¹⁰ y las Fichas Técnicas correspondientes a cada fármaco, disponibles en el Centro de Información de Medicamentos de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA, AEMPS) ²².

Cabe destacar que estos listados no son exhaustivos, teniendo en cuenta que en ocasiones existe discrepancia entre fuentes a la hora de clasificar determinados principios activos en una u otra categoría de riesgo, y que se han omitido aquellos que no se encuentran autorizados en nuestro país. Asimismo, existen excipientes que se han relacionado con este efecto adverso, como **clorobutanol** ²³, que no se recogen en las siguientes relaciones.

Tabla 2. Fármacos con riesgo conocido

La evidencia disponible apoya la conclusión de que **estos fármacos están asociados con aumento del riesgo de TdP, incluso cuando se utilizan de la forma recomendada (AZCERT)** ²¹

<i>Uso con receta</i>		
Amiodarona	Eritromicina	Levosulpirida
Azitromicina	Escitalopram	Metadona
Ciprofloxacino	Flecainida	Moxifloxacino
Citalopram	Fluconazol	Pimozida
Claritromicina	Haloperidol	Roxitromicina
Cloroquina	Hidroquinidina	Sertindol
Clorpromazina	Hidroxicloroquina	Sotalol
Disopiramida	Levofloxacino	Sulpirida
Domperidona	Levomepromazina	
<i>Diagnóstico hospitalario</i>		
Anagrelida	Dronedarona	Vandetanib*
Cilostazol	Meglumina	
Donepezilo	Ondansetron	
<i>Uso hospitalario</i>		
Droperidol	Procaïnámida	Terlipresina
Oxaliplatino	Propofol	Trióxido de arsénico
Pentamidina	Sevoflurano	

*Fármaco sin cupón precinto

Fármacos y prolongación del intervalo QT

Tabla 3. Fármacos con riesgo condicionado

La evidencia disponible ha asociado estos fármacos a aumento del riesgo de TdP **únicamente cuando se utilizan en determinadas circunstancias o condiciones clínicas (AZCERT)** ²¹

Con otros fármacos que prolongan QT	A dosis excesivas	Si hipopotasemia o hipomagnesemia	Si excreción disminuida	Si bradicardia
Uso con receta				
Amantadina	Amantadina	Amantadina	Amitriptilina	Amantadina
Amisulprida	Amisulprida	Amisulprida	Cimetidina	Amitriptilina
Cimetidina	Amitriptilina	Amitriptilina	Diltiazem	Cimetidina
Clofazimina	Clomipramina	Cimetidina	Doxepina	Diltiazem
Clomipramina	Difenhidramina	Clofazimina	Famotidina	Fluoxetina
Diltiazem	Doxepina	Clomipramina	Fluoxetina	Hidroxicina
Difenhidramina	Famotidina	Diltiazem	Fluvoxamina	Ivabradina
Doxepina	Fluoxetina	Doxepina	Itraconazol	Ketoconazol
Esomeprazol	Fluvoxamina	Esomeprazol	Ivabradina	Metoclopramida
Famotidina	Hidroxicina	Famotidina	Ketoconazol	Propafenona
Fluoxetina	Loperamida	Fluoxetina	Loperamida	Quetiapina
Fluvoxamina	Propafenona	Fluvoxamina	Paroxetina	Ranolazina
Furosemida	Quetiapina	Furosemida	Quetiapina	Risperidona
Indapamida	Risperidona	Hidroclorotiazida	Ranolazina	Sertralina
Itraconazol	Trazodona	Hidroxicina	Sertralina	Solifenacina
Ivabradina	Ziprasidona	Indapamida		Trazodona
Ketoconazol		Ivabradina		Ziprasidona
Metoclopramida		Lansoprazol		
Metronidazol		Metoclopramida		
Olanzapina		Metronidazol		
Pantoprazol		Olanzapina		
Quetiapina		Omeprazol		
Ranolazina		Pantoprazol		
Risperidona		Quetiapina		
Sertralina		Ranolazina		
Solifenacina		Risperidona		
Torasemida		Sertralina		
Trazodona		Solifenacina		
Ziprasidona		Torasemida		
		Trazodona		
		Ziprasidona		
Diagnóstico hospitalario				
Galantamina	Galantamina	Abiraterona*		Galantamina
		Galantamina		
Uso hospitalario				
Amfotericina B	Posaconazol	Amfotericina B	Posaconazol	Piperacilina/tazo.
Atazanavir		Amsacrina	Voriconazol	Posaconazol
Piperacilina/tazo.		Piperacilina/tazo.		
Posaconazol		Posaconazol		
		Voriconazol		

*Fármaco sin cupón precinto

Fármacos y prolongación del intervalo QT

Tabla 4. Fármacos con riesgo posible

La evidencia disponible apoya la conclusión de que estos fármacos pueden causar prolongación del intervalo QT, pero no hay evidencias suficientes de que estos fármacos, cuando se utilizan de la forma recomendada, tengan riesgo de causar TdP (AZCERT) ²¹

<i>Uso con receta</i>		
Alfuzosina	Leuprorelina	Prometazina
Alimemazina	Levetiracetam	Tamoxifeno
Aripiprazol	Litio	Tetrabenacina
Artemimol	Lurasidona	Tiaprida
Asenapina	Maprotilina	Tizanidina
Atomoxetina	Mianserina	Tolterodina
Bicalutamida	Mirabegron	Toremifeno
Buprenorfina	Mirtzapina	Tramadol
Clotiapina	Nicardipino	Trimipramina
Clozapina	Norfloxacino	Vardenafilo
Degarelix	Nortriptilina	Venlafaxina
Flupentixol	Paliperidona	Zuclopentixol
Imipramina	Perfenazina	
Lacidipino	Pitolisant*	
<i>Diagnóstico hospitalario</i>		
Apalutamida*	Imatinib*	Relugolix
Apomorfina	Lapatinib*	Ribociclib*
Cabozantinib*	Lenvatinib*	Rucaparib*
Capecitabina*	Midostaurina*	Selpercatinib
Ceritinib*	Nilotinib*	Siponimob*
Cobimetinib*	Osilodrostat*	Sorafenib*
Dabrafenib*	Osimertinib*	Sunitinib*
Dasatinib*	Ozanimod*	Tacrolimus
Encorafenib*	Panobinostat	Tipiracilo/trifluridina*
Entrectinib	Pasireotida	Vemurafenib*
Gilteritinib	Pazopanib*	Voclosporina
Glasdegib	Ponesimod*	
<i>Uso hospitalario</i>		
Bedaquilina	Epirubicina	Nusinersen
Bendamustina	Eribulina	Ofloxacino
Bortezomib	Fingolimod	Oxitocina
Bosutinib	Fluorouracilo (5FU)	Palonosetron
Carbetocina	Granisetron	Pralsetinib
Crizotinib	Inotuzumab ozogamicina	Remdesivir
Delamanid	Levometadona	Rilpivirina
Dexmedetomidina	Lopinavir/ritonavir	Saquinavir
Efavirenz	Mifepristona	Tebentafusp
Eliglustat	Macimorelina	Telavancina

*Fármaco sin cupón precinto

Fármacos y prolongación del intervalo QT

Tabla 5. Otros fármacos en que se ha descrito capacidad de prolongación del intervalo QT

Si bien no son citados en los listados AZCERT, otras fuentes ^{1,10} y/o su Ficha Técnica ²² hacen referencia al riesgo de prolongación del intervalo QT en estos fármacos

<i>Uso con receta</i>		
Agomelatina ^{1,10,24}		Glicopirronio ^{10,22}
Ciclobenzaprina ²²		Mizolastina ^{1,10,22}
Desloratadina ^{1,22}		Pregabalina ^{10, 22}
Ebastina ^{1,10,22}		Rupatadina ^{1,10,22}
Espiramicina ^{1,22}		Tizanidina ²²
Fesoterodina ^{1,10,22}		Triptorelina ^{10,22}
<i>Diagnóstico hospitalario</i>		
Guanfacina ^{10, 22}		Rivastigmina ²²
<i>Uso hospitalario</i>		
Adenosina ²²		Vinflunina ^{1,10,22}
Darunavir ^{1,22}		Vernakalant ^{1,22}

Tabla 6. Fármacos considerados de riesgo especial en pacientes con QT largo congénito

Estos medicamentos no prolongan el intervalo QT *per se*, pero se consideran de especial riesgo en estos pacientes debido a otras acciones farmacológicas (AZCERT) ²¹

<i>Uso con receta</i>		
Efedrina	Isoprenalina	Salmeterol
Epinefrina	Metilfenidato	Terbutalina
Fenilefrina	Midodrina	Trimetoprim/sulfametoxazol
Fenilpropanolamina	Olodaterol	Oximetazolina
Formoterol	Pseudoefedrina	Vilanterol
Indacaterol	Salbutamol	Xilometazolina
<i>Diagnóstico hospitalario</i>		
Fenfluramina	Lisdexanfetamina	
<i>Uso hospitalario</i>		
Dobutamina	Noradrenalina	
Dopamina	Ritodrina	

Consumo de sustancias y prolongación del intervalo QT

La concurrencia de uso y abuso de sustancias, y el uso fármacos que prolongan el intervalo QT son aspectos que deben ser considerados en el abordaje de pacientes con conductas adictivas. Determinadas sustancias ilícitas, como la cocaína, tienen riesgo conocido para prolongar el intervalo QT y producir TdP ²¹. El riesgo de eventos arrítmicos se puede incrementar en pacientes que además estén en tratamiento concomitante con otros fármacos con capacidad conocida o condicional de prolongación del QT (como es el caso de ciertos psicofármacos, reseñados en anteriores epígrafes).

Respecto a **opioides**, ciertos principios activos poseen capacidad arritmogénica. Si bien **metadona** el único que tiene capacidad conocida para prolongar el intervalo QT y producir TdP ²¹, en la literatura se ha descrito riesgo intermedio de prolongación del intervalo QT con **tramadol** (figura en el listado de riesgo posible de acuerdo con AZCERT) ²¹ y **oxicodona** ²⁵.

Monitorización y seguimiento mediante electrocardiograma

Hay discrepancia en la literatura en cuanto a si es necesaria la realización de un ECG en todos los pacientes que vayan a recibir tratamiento con un fármaco con capacidad para prolongar el intervalo QT. No hay evidencia sobre cómo evaluar de manera efectiva el riesgo en pacientes a nivel individual, y no está claro que el ECG sirva para predecir qué pacientes pueden desarrollar eventos arrítmicos, por lo que no parece práctico, ni coste-efectivo, realizar ECG de forma sistemática^{5,26}. **La decisión debe individualizarse en función del paciente y los factores de riesgo asociados**, por ello, de forma general se recomienda^{1,5,26}:

- Previo al inicio de un fármaco con capacidad para prolongar el intervalo QT, realizar ECG **en pacientes con factores de riesgo identificados**, repitiéndolo durante el curso del tratamiento para detectar su posible aparición.
- Cuando no hay alternativa a la **utilización simultánea de fármacos** con capacidad para prolongarlo (especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales), realizar ECG y repetirlo cuando éstos alcancen el estado estacionario.
- **En tratamientos de larga duración**, realizar seguimiento con ECG.

Recomendaciones para la seguridad del paciente

Como guía general, se recomienda^{1,5,26}:

- **Considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT al iniciar un nuevo tratamiento:** para estimar este riesgo se dispone de la información los listados actualizados de información farmacoterapéutica y las Fichas Técnicas de cada medicamento (CIMA, AEMPS)²².
- **Valorar los factores de riesgo predisponentes, evaluando el riesgo global.**
- **Corregir aquellos factores de riesgo modificables:** alteraciones electrolíticas, tiroideas, bradicardia, etcétera.
- **No prescribir fármacos que prolongan el intervalo QT cuando los riesgos superen los beneficios:** el balance riesgo/beneficio debe ser evaluado de forma individualizada, realizando la elección terapéutica más segura.
- **Evitar, si es posible, el uso concomitante de más de un fármaco que prolongue el intervalo QT.**
- **Evitar el uso de fármacos que prolonguen el intervalo QT con otros que inhiban su metabolización y/o eliminación.**
- **No superar las dosis recomendadas:** especialmente teniendo en cuenta las dosis máximas de los fármacos en los que la AEMPS ha informado sobre este problema³.
- **Evitar el uso de fármacos que prolonguen el intervalo QT en pacientes con síndrome de QT largo congénito**, o en pacientes que presenten en el ECG un intervalo QT ligeramente prolongado.
- **Considerar la eventual prolongación intervalo QT en la anamnesis y abordaje pacientes en los que se detecte uso o abuso de sustancias.**

Información al paciente

Se debe realizar **educación sanitaria** de los pacientes tratados con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, recomendándose ^{1,5,26}:

- **Enseñar a identificar síntomas de arritmia:** tales como palpitaciones, aturdimiento, mareos o síncope, e informar sobre la necesidad de buscar atención sanitaria si aparecen.
- **Informar sobre las situaciones clínicas que pueden ocasionar cambios electrolíticos:** como ocurre en cuadros de gastroenteritis, o con fármacos que causan hipopotasemia, como los diuréticos.
- **Dar a conocer a pacientes con síndrome de QT largo congénito, o que han sufrido con anterioridad algún episodio de TdP, el listado de fármacos a evitar.**

Deprescripción de fármacos asociados a prolongación del intervalo QT

Se debe considerar la **deprescripción o modificación de tratamientos farmacológicos** que pueden prolongar el intervalo QT cuando ^{1,5,26}:

- **Existe uno o más factores de riesgo predisponentes.**
- **La relación riesgo/beneficio es desfavorable.**
- **Se está administrando de forma concomitante más de un fármaco con capacidad para prolongar el intervalo QT y/o fármacos que inhiben su metabolismo y/o eliminación.**
- **Existen alternativas terapéuticas más seguras.**

Con el fin de identificar nuevas evidencias relativas a fármacos asociados a la prolongación del intervalo QT, se recomienda, a todos los profesionales sanitarios y ciudadanos, notificar cualquier sospecha de efecto adverso al Centro de Farmacovigilancia de la Comunitat Valenciana (<https://www.notificaram.es>).

Bibliografía

1. Escuela Andaluza de Salud Pública. Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME). Fármacos que prolongan el intervalo QT. Boletín Terapéutico Andaluz. 2017; 32 (2). [Citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.cadime.es>
2. Charles I Berul, MD. UpToDate. Acquired long QT syndrome: Definitions, pathophysiology, and causes. 2022. [Citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acquired-long-qt-syndrome-definitions-pathophysiology-and-causes>
3. Sebastián M, Álvarez M. Portal de salud de la Junta de Castilla y León. Valladolid: Dirección General de Asistencia Sanitaria; 2015; [Citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/terapeutica/ojo-markov/medicamentos-prolongacion-intervalo-qt>
4. Celaya C, Martínez-Basterra J. Medicamentos y prolongación del intervalo QT. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra (BITN). 2013; 21 (1). [Citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento
5. Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Medicamentos e intervalo QT. Boletín del Centro Vasco de información de medicamentos (INFAC). 2013; 21 (6). [Citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.euskadi.eus/eusko-jauraritza/cevime>
6. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. Br J Clin Pharmacol. 2010; 70 (1): 16-23. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03660.x
7. Hernández-Arroyo MJ, Díaz-Madero A, Menacho-Miguel D. Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT. Farm Hosp. 2015; 39 (5): 227-39. doi:10.7399/fh.2015.39.5.8381
8. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Congenital Long QT syndrome and torsade de pointes. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2017; 22 (6): e12481. doi: 10.1111/anec.12481
9. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, 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 (9): 934-47. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.001
10. Prescrire. Drug-induced QT prolongation, torsade de pointes and sudden cardiac death. Prescrire International 2021; 30 (229): 208-214. Disponible en: <https://english.prescrire.org>
11. Naksuk N, Sugrue AM, Padmanabhan D, et al. Potentially modifiable factors of dofetilide-associated risk of torsades de pointes among hospitalized patients with atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2019; 54 (2): 189-96. doi:10.1007/s10840-018-0476-2
12. Fernandes FM, Silva EP, Martins RR, Oliveira AG. QTc interval prolongation in critically ill patients: Prevalence, risk factors and associated medications. PLoS One. 2018; 13 (6): e0199028. doi:10.1371/journal.pone.0199028
13. Trinkley KE, Page RL 2nd, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. Curr Med Res Opin. 2013; 29 (12): 1719-26. doi:10.1185/03007995.2013.840568
14. Patel D, Singh P, Katz W, Hughes C, Chopra K, Němec J. QT interval prolongation in end-stage liver disease cannot be explained by nonhepatic factors. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2014; 19 (6): 574-81. doi:10.1111/anec.12161
15. Liu P, Wang L, Han D, Sun C, Xue X, Li G. Acquired long QT syndrome in chronic kidney disease patients. Ren Fail. 2020; 42 (1): 54-65. doi:10.1080/0886022X.2019.1707098

16. Sachs KV, Harnke B, Mehler PS, Krantz MJ. Cardiovascular complications of anorexia nervosa: A systematic review. *Int J Eat Disord.* 2016; 49 (3): 238-248. doi:10.1002/eat.22481
17. Marin S, Martin Val A, Bosch Peligero M, et al. Safety of Short-Term Treatments with Oral Chloroquine and Hydroxychloroquine in Patients with and without COVID-19: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15 (5): 634. doi:10.3390/ph15050634
18. Schiavone M, Gasperetti A, Gherbesi E, et al. Arrhythmogenic Risk and Mechanisms of QT-Prolonging Drugs to Treat COVID-19. *Card Electrophysiol Clin.* 2022; 14 (1): 95-104. doi:10.1016/j.ccep.2021.10.009
19. Murat B, Akgun H, Akarsu M, Ozmen A, Murat S. The impact of hydroxychloroquine and azithromycin on the corrected qt interval in patients with the novel Coronavirus disease 2019. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021; 67 (7): 979-84. doi:10.1590/1806-9282.20210380
20. Yang T, Roden DM. Extracellular potassium modulation of drug block of IKr. Implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation.* 1996; 93 (3): 407-411. doi:10.1161/01.cir.93.3.407
21. Woosley RL, Heise CW, Gallo T, Tate J, Woosley D and Romero KA. CredibleMeds, QTdrugs List [Internet]. Arizona: Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT). [Citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://crediblemeds.org>
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). [Citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Cartas de seguridad para profesionales sanitarios. [Citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2023>
24. Prescrire. Agomelatine: a review of adverse effects. *Rev Prescrire.* 2013; 33 (351): 26-28.
25. Behzadi M, Joukar S, Beik A. Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review. *Med Princ Pract.* 2018; 27 (5): 401-14. doi:10.1159/000492616.
26. Fármacos y alargamiento del intervalo QT. Nota informativa Farmacoterapéutica (INFARMA), Servicio Canario de Salud. 2018; 3 (10). [Citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad>

Comité de redacción: M^a Antonia Grau Rubio; Manuela Pérez Cebrián; Jesús Larruga Riera; José Manuel Ventura Cerdá.
València, febrer de 2023

Edita: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública.

© **de la presente edición:** Generalitat

ISSN: 1989-5771

Título abreviado: Inf. farmacoter. Comunitat València.

Edición online.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta publicación queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas para la siguiente licencia Creative Commons:



Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)



*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.