



Síndrome de QT largo. Perspectiva de prevención en el manejo de medicamentos en infectología

Dr. Óscar Vázquez Tsuji*, Dra. Karen Rubí Ignorosa Arellano, Dra. Teresita Campos Rivera***, Dr. Moises Mier Martínez******

*Jefe del Servicio de Parasitología y Micología. **Médico Residente de Tercer Año. Pediatría. ***Servicio de Parasitología y Micología. ****Servicio de Cardiología. a Instituto Nacional de Pediatría.

El síndrome de QT largo es una alteración de la repolarización ventricular que se manifiesta en el electrocardiograma con alargamiento del intervalo QT, que predispone a la producción de arritmia ventricular, taquicardia helicoidal y muerte súbita secundaria a torsade de pointes (TdP). El QT largo puede tener origen congénito o adquirido. En Estados Unidos se presentan de 3 mil a 4 mil defunciones por año atribuibles a este síndrome. En México, se desconoce la incidencia.

El QT largo de origen adquirido se relaciona con la administración de medicamentos. Esta alteración es secundaria al bloqueo de los canales rápidos de potasio, que son necesarios en el flujo de repolarización cardíaca. El canal IKr, transportador de potasio, que es codificado por el gen KCNH2, es capaz de interaccionar con fármacos. Mientras que la mayoría de los canales transportadores de potasio poseen en el S6 de la hélice dos residuos de prolina que se inclinan de forma angulada hacia el poro del canal, disminuyendo su lumen y dificultando la entrada de grandes moléculas; el canal IKr carece de estos residuos, lo que causa que esta región del poro sea amplia y facilite la entrada de grandes moléculas. Por otra parte el IKr posee dos residuos aromáticos (tirosina y fenilalanina) que facilitan la producción de enlaces con moléculas aromáticas que se encuentran presentes en muchos fármacos que son capaces de bloquear el canal. Otro factor implicado en la fisiopatogénesis del intervalo QT prolongado y TdP, son los genes responsables del síndrome de QT largo. Pueden tener su origen en mutaciones subclínicas o polimorfismo. Tiene penetrancia incompleta y hay portadores asintomáticos, así algunos pacientes presentan predisposición a arritmias secundarias a algunos medicamentos y a la hipokalemia.

Se sabe que la administración de medicamentos con capacidad potencial de prolongar el QT, asociada a factores de riesgo como género femenino, historia familiar de síndrome de QT largo, bradicardia, problemas de conducción auriculoventricular, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, enfermedades del corazón (hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, infarto miocárdico, cardioversión reciente de fibrilación auricular) insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipertiroidismo e hipotiroidismo; incrementan la posibilidad de prolongación del QT. Estos factores de riesgo, incluso pueden favorecer no sólo la prolongación del QT, sino que ocasionan TdP, actuando varios de ellos de manera simultánea.

La administración de dosis altas de medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, su infusión rápida, el empleo simultáneo de dos o más medicamentos que prolongan el intervalo QT, el uso de fármacos con la capacidad de disminuir o de inhibir su eliminación sistémica y fármacos que reduzcan los niveles séricos de potasio como diuréticos tiazídicos, diuréticos de asa, glucocorticoides y agonistas beta adrenérgicos, también incrementarán la posibilidad de prolongación del intervalo QT y TdP.

Los fármacos involucrados se agrupan en tres categorías: a) Medicamentos con riesgo de TdP. En éstos la evidencia disponible apoya la conclusión de que aumentan el intervalo QT y tienen riesgo de TdP, aun cuando se emplean con las indicaciones autorizadas; b) Medicamentos con posible riesgo de TdP. En éstos la evidencia disponible indica que pueden ocasionar prolongación del intervalo QT, pero que aun no existe evidencia suficiente de

que, cuando se emplean con las indicaciones autorizadas, presenten riesgo de ocasionar TdP; c) Medicamentos con riesgo condicional de TdP. En este caso la evidencia disponible apoya la conclusión de que los medicamentos incrementan el intervalo QT y existe riesgo de desarrollar TdP, pero sólo cuando se administran en concurrencia con factores de riesgo.

Los medicamentos de uso infectológico con riesgo de prolongación de QT y TdP son: azitromicina, claritromicina, eritromicina, moxifloxacino, sparfloxacino, pentamidina, cloroquina, halofantrina. Los que tienen posible riesgo de TdP son: levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, ofloxacino, roxitromicina, telitromicina, voriconazol, amantadina, atazanavir, foscarnet y saquinavir. Los de riesgo condicional de TdP son: ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, ritonavir.

Se debe tener presente que los fármacos no incluidos en estos grupos, de ninguna manera deberán ser considerados sin riesgo para producir prolongación de QT o TdP, lo anterior debido a que una gran cantidad de medicamentos aun no han sido evaluados de manera adecuada para medir su potencial de riesgo.

Los medicamentos implicados en los tres grupos incluyen además a antiarrítmicos como la amiodarona, disopiramida, dofetilide, flecainida, ibutilide, procainamida, quinidina y sotalol; cardiovasculares como el bepridil, dobutamina, dopamina, adrenalina, indapamida, isradipin, moexipril y nifedipin; psicotrópicos que incluyen a la amitriptilina, amoxapina, anfetamina, atomoxetina, hidrato de cloral, clorpromazina, clomipramina, cocaína, desimipramina, doxepina, fluoxetina, fosfenitoína, galantamina, haloperidol, imipramina, litio, mesoridazina, metadona, metilfenidato, nortriptilina, paroxetina, pimoza, protriptilina, quetiapina, risperidona, sertralina, tioridazina, trimipramina y ziprazidona; misceláneos como alifuzosin, arsénico, astemizol, cisaprida, dolasetrón, domperidona, droperidol, efedrina, fenfluramina, foscarnet, granisetron, levometadil, midodrina, octreotida, ondansetrón, fentermina, fenilefrina, pseudoefedrina, sibutramina, tacrolimus, tizanidina y vardenafil.

Debido a la fuerte asociación con la prolongación del intervalo QT y producción de muerte súbita, se han retirado en los últimos años del mercado norteamericano a la terfenadina, astemizol, grepafloxacino, cisaprida y rofecicob.

Las manifestaciones clínicas presentan una gran variabilidad, ya que el paciente puede encontrarse asintomático, presentar síncope

recurrente o muerte súbita como primera manifestación de enfermedad. Esta última se define como muerte de forma inesperada y rápida en menos de una hora, en personas sin datos previos de enfermedad grave hasta el inicio de los síntomas.

Es frecuente que durante el manejo hospitalario de pacientes infectados, concurren varias situaciones clínicas y el paciente curse con uno o más factores de riesgo que pueden favorecer la prolongación del intervalo QT, tales como insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trastornos electrolíticos, manejo con diuréticos de asa, tiazídicos, glucocorticoides, entre otros.

Es recomendable que antes de prescribir medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, se realice una valoración de los factores de riesgo presentes, ya que el riesgo puede ser mayor que el beneficio y contraindicar la prescripción. Se debe evitar el sobrepasar las dosis recomendadas. También es conveniente verificar si los medicamentos que se emplean en el tratamiento antimicrobiano, antiviral, antimicótico o antiparasitario se emplean en conjunto con otros que prolongan el intervalo QT o inhiben su metabolismo, ya que pueden potenciar el efecto, prolongar el intervalo QT y causar TdP. Se debe realizar una medición del intervalo QT en el electrocardiograma y de electrolitos previa a la administración del medicamento con capacidad de prolongar el intervalo QT y evitar la prescripción cuando éste se encuentre ligeramente prolongado.

Cuando el paciente está bajo tratamiento con medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, se debe estar pendiente de la aparición de factores de riesgo, que puedan potenciar la posibilidad de proarritmia.

Aunque la incidencia real de prolongación del QT y TdP aún se desconoce, en un estudio epidemiológico realizado en Suecia, se estimó que su incidencia es 10 veces mayor a lo reportado en la literatura, de confirmarse esto el TdP ocuparía uno de los primeros lugares como evento adverso y evento centinela como causa de muerte en pacientes hospitalizados y atendidos por consulta externa. Estas estimaciones hacen necesario plantear estudios prospectivos para poder contar con información específica relacionada con medicamentos y riesgo de prolongación de intervalo QT y TdP.

Bibliografía

- Celaya LMC, Martínez BJ. Medicamentos y Prolongación de QT. *Boletín Farmacológico de Navarra*. 2013; 21: 1-7
- Gowda RM, Khan IA, Wilbur SL, Vasavada BC, Sacchi TJ. Torsade de pointes: The clinical considerations. *Int J Cardiol* 2004;96:1-6.
- Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Canizales-Quinteros S, Hernández-Cruz A, Ma. Tusié-Luna MT. Nuevas perspectivas en el síndrome de QT largo. *Rev Invest Clin* 2007;59: 57-72.
- Kannankeril P, Roden DM, Dardar D. Drug-induced long QT Syndrome. *Pharmacol Rev* 2010;62:760-81
- Hötk C, Opezzo JAW, Taira CA. Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo. *Rev Arg Cardiol*. 2004; 72: 474-80.
- Owens RC, Nalin TD. Antimicrobial-Associated QT Interval Prolongation: Pointes of Interest. *-Clin Infect Dis*. 2006;43:1603-11.
- Mahida S, Hogarth AJ, Cowan C, Tayebjee MH, Graham LN, Pepper CB. Genetics of congenital and drug-induced long QT syndromes: Current evidence and future research perspectives. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;37:9-19.