



Artículo de revisión

Cardiotoxicidad inducida por fármacos: síndrome de QT prolongado con potencial arritmogénico

Alejandra Bello MD^a

Drug induced cardiotoxicity: long QT syndrome with arrhythmogenic potential

^aToxicología Clínica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

El uso de medicamentos que prolongan el QT aumenta el riesgo de arritmias cardiacas, en especial taquicardia ventricular polimórfica tipo torsión de puntas (TdP), dando lugar a estancias hospitalarias prolongadas, consulta a servicios de urgencias o incluso la muerte, lo que hace importante conocerlos para prevenir este tipo de reacciones adversas incluso antes de la prescripción. Esta revisión está enfocada hacia los medicamentos de uso común tanto hospitalarios como ambulatorios que puedan producir prolongación del QT y TdP, el mecanismo por el cual se desarrolla este tipo de comorbilidad, los factores de riesgo en el paciente, el enfoque para su prevención y en caso de que se presente cómo debe ser su manejo. Los medicamentos que pueden causar prolongación del QT deben ser identificados y debidamente estudiados por parte del personal hospitalario y ambulatorio para de esta manera evitar reacciones adversas.

Palabras clave: prolongación del QT, medicamentos, torsión de puntas, arritmias, cardiotoxicidad.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: enero 10 de 2019
Fecha aceptado: julio 22 de 2019

Autor para correspondencia.
Dra. Alejandra Bello
alejab44@hotmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.865

ABSTRACT

The use of drugs that prolong the QT interval is associated with increased risk of cardiac arrhythmias, especially *torsades de pointes* (TdP) type polymorphic ventricular tachycardia, leading to long hospital stays, consultation to emergency services or even death. Thus, knowing about these drugs is important to prevent this type of reactions even before prescription. This review focuses on commonly used drugs that prolong the QT interval and may induce TdP in the hospital as well as in the outpatient setting, mechanisms of QT drug-induced prolongation, pre-disposing risk factors, prevention interventions and management for these arrhythmias. The drugs inducing prolonged QT must be identified and duly studied by the hospital staff as well as the outpatient clinic staff to prevent adverse reactions.

Key words: prolongation of the QT interval, drugs, torsades de pointes, arrhythmias, cardiotoxicity.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT prolongado producido por medicamentos se asocia con arritmias cardíacas especialmente taquicardia ventricular (TV) polimórfica tipo torsión de puntas (TdP), que puede ser transitoria o progresar a fibrilación ventricular y a su vez puede conducir a la presentación de paro cardíaco o muerte súbita.¹⁻⁴

Las primeras investigaciones se remontan a más de 100 años en los estudios realizados con quinidina, utilizada para el manejo de la fibrilación auricular, la cual generaba síncope caracterizado por prolongación del intervalo QT y aparición de TV lo que fue denominado como síncope de quinidina.^{1,3,5}

En 1966 el cardiólogo francés Dessertenne describió el patrón electrocardiográfico de la TV al cual nombró torsión de puntas y lo asoció con prolongación del intervalo QT; después en 1970 y 1980 se asoció con agentes antiarrítmicos como la quinidina, disopiramida y procainamida, hasta los medicamentos actuales que conforman grupos como antihistamínicos, antibióticos, opiáceos, antifúngicos, quimioterapéuticos e hipolipemiantes.^{1,6,7}

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de TdP inducida por fármacos es difícil de estimar debido a que en la mayoría de los casos la arritmia es transitoria y su diagnóstico requiere de la toma de un electrocardiograma (ECG) durante el episodio para documentar la prolongación del QT y las características de la TV. La prescripción de este tipo de fármacos representa entre 2 y 3% del total de la formulación en países como el Reino Unido e Italia.^{1,2,8}

Se calcula que cerca de 5 a 7% de los informes de TV o FV fueron TdP con una tasa anual de 0.8 a 1.2 por millón de personas/año. Los antibióticos más prescritos en el

mundo como levofloxacina, eritromicina, claritromicina y azitromicina son los que más se asocian con prolongación del QT, riesgo de TdP, aumento de muerte súbita o arritmias ventriculares. El 70% de los casos se producen en mujeres de edad avanzada >60 años. Dentro de los factores de riesgo específicos para la prolongación del QT se encuentran: sexo femenino, bradicardia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, uso de diuréticos, hipotermia y antecedente de enfermedad coronaria. En cuanto al medicamento se debe tener en cuenta la dosis, ruta de administración, metabolismo y eliminación.^{1,2}

DEFINICIÓN

La agencia europea de medicamentos (EMA) y la administración de alimentos y medicamentos de EE.UU (FDA) encontraron que 38 medicamentos son reconocidos por su potencial de causar TdP, mientras que 72 prolongan el intervalo QT¹, dividiéndolos en cuatro categorías con potencial “torsadogénico”, las cuales son: con riesgo conocido de TdP, posible riesgo de TdP, riesgo condicional de TdP y medicamentos que se deben evitar en pacientes con síndrome de QT largo (tabla 1).^{4,6}

Mecanismos de prolongación del intervalo QT

La prolongación del intervalo QT inducida por los fármacos se relaciona con sus propiedades, dosis e interacciones con otros xenobióticos (ej. medicamentos, tóxicos). Ocurre por un aumento de las corrientes despolarizantes y disminución de las polarizantes, lo que prolonga el potencial de acción ventricular y después del intervalo QT, dado por el bloqueo de las corrientes de potasio rápidas (IKr) y bajas (IK). Entre otros mecanismos se mencionan el aumento de la corriente de sodio tardía (INa), que puede desencadenar potenciales de acción

Tabla 1. Medicamentos que causan prolongación del QT

Antiarrítmicos: Amiodarona Disopiramida Flecainida Sotalol	Antidepresivos: Amitriptilina Citalopram Escitalopram Fluoxetina Imipramina
Bloqueadores de canales de calcio: Verapamilo Diltiazem Nifedipino	Anticonvulsivantes: Lamotrigina Oxcarbazepina Fenitoína
Antibióticos: Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) Quinolonas (levofloxacina, moxifloxacino)	Misceláneos: Metadona Antirretrovirales Inhibidores de la protein quinasa Cocaína Cannabinoides Alcohol Amantadina Compuestos organofosforados
Antifúngicos: Fluconazol Ketoconazol	Quimioterapéuticos: Tamoxifeno Lapatinib Vandetanib Nilotinib Trióxido de arsénico Tracolumus
Antieméticos: Domperidona Ondasetron	Antivirales: Foscarnet
Antimaláricos: Quinina Cloroquina	Hormonas: Octreotide Vasopresina
Antihistamínicos: Hidroxicina Difenhidramina	
Antipsicóticos: Clorpromazina Clozapina Haloperidol Quetiapina Risperidona Litio	

Tomado y modificado de Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos? Vol. 144, Medicina Clínica. 2015; Turker I, Ai T, Itoh H, Horie M. Drug-induced fatal arrhythmias: Acquired long QT and Brugada síndromes; Poluzzi E. Drug-Induced Arrhythmia : Bridging the Gap Between Pathophysiological Knowledge and Clinical Practice; Drug Saf. 2017; Ng TMH, Olsen KM, McCartan MA, Puumala SE, Speidel KM, Miller MA, et al. Drug-Induced QTc-Interval Prolongation in the Intensive Care Unit: Incidence and Predictors.

por alteración de la señalización del segundo mensajero, lo cual no permite la repolarización (efecto proarrítmico) y la reducción de la señalización del fosfoinositol-3-quinasa (PI3K), modulador de múltiples corrientes iónicas, además de la susceptibilidad genética del individuo.^{2,9,10}

Marcadores electrocardiográficos

La prolongación del QTc se define como la duración >450 ms en hombres, >470 ms en mujeres asociado con TdP en el ECG, reanimación cardiaca exitosa y síncope o mareo severo.^{1,2} Existen diferentes maneras de calcular este

Tabla 2. Métodos para calcular QTc

Bazett: $QTc = QT / (\sqrt{RR})$
Fridericia: $QTc = QT / (RR/3)$
Framingham: $QTc = QT + 0.154(1 - RR)$

Tomado y modificado de Drug and Therapeutics Bulletin. QT interval and drug therapy; Fridericia LS. The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2003; 8(4):343-51.

intervalo entre los cuales se encuentran los métodos de Bazett, Fridericia y Framingham los cuales se muestran en la (tabla 2).^{2,8,11-13}

Causas asociadas con torsión de puntas (TdP) y prolongación del intervalo QT

Entre las causas más frecuentes asociadas con la TdP se encuentran las alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia y patologías como el hipotiroidismo, la hipotermia y la bradicardia extrema. Existe más riesgo que esta se presente cuando hay un QTc >500 ms y aumento del QTc por medicamentos >60 o 70 ms de manera rápida.^{1,2}

Entre los escenarios clínicos que aumentan el riesgo de TdP se encuentran el tratamiento con medicamentos que prolongan QT, el uso de agentes diuréticos perdedores de potasio, emesis o diarrea que causan alteraciones electrolíticas que potencian los efectos de estos fármacos (ej. antieméticos, antibióticos macrólidos, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos), la utilización crónica de inhibidores de la bomba de protones (IBP) que genera

hipomagnesemia y/o hipopotasemia, y la prescripción de un beta bloqueador que reduzca la frecuencia cardiaca y prolongue el intervalo QT. También se ha descrito cuando se emplean dosis altas de un fármaco que prolongue el QT, intentos de suicidio con dosis tóxicas de fármacos (ej, antipsicóticos y carbonato de litio, entre otros), enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, prolapso de válvula mitral o canalopatías, enfermedad hepática, diabetes mellitus, obesidad, anorexia nerviosa, accidente cerebrovascular (ACV), hemorragia intracraneana y subaracnoidea, trauma craneo encefálico (TCE) e insuficiencia renal.^{1,2,4,14,15}

Además, se conoce que la susceptibilidad genética, especialmente los fenotipos (síndromes de QT largo, QT corto, polimórfico catecolaminérgico y síndrome de Brugada) se asocian con la prolongación del intervalo QT producido por fármacos en ausencia de cardiopatía estructural^{8,16,17}, sin embargo la información actual aún parece estar limitada, como se explica a continuación.

Síndrome de QT corto (SQTS)

Trastorno hereditario de la repolarización cardiaca caracterizado por un QT muy acortado en el ECG que lleva a arritmias auriculares y ventriculares, además de muerte súbita en individuos con corazones estructuralmente normales. Debe sospecharse en quienes muestran el intervalo QT <360 ms con antecedente de síncope, muerte súbita, fibrilación auricular o familiares que presenten la misma patología.^{16,18}

Síndrome polimórfico catecolaminérgico (LQTS)

Es una de las canalopatías cardiacas más comunes, puede presentarse secundaria a síncope inducido por el ejercicio o en casos de muerte cardiaca súbita con electrocardiograma normal en reposo. Se considera altamente letal y su diagnóstico se realiza con base en los síntomas y los antecedentes familiares. Se caracteriza por la presencia de taquicardia ventricular bidireccional, ectopia ventricular creciente, bigeminismos o taquiarritmias supraventriculares.¹⁴⁻¹⁶

Síndrome de Brugada

Enfermedad hereditaria asociada con retraso de la conducción ventricular derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas. Se han conformado dos hipótesis como mecanismos de inducción del síndrome de Brugada: despolarización y repolarización, en los cuales se ve afectada la conducción y la dispersión del potencial de acción en el ventrículo derecho (**tabla 3**). Se caracteriza por síncope o muerte súbita secundaria a fibrilación ventricular, puede exacerbarse con la administración de bloqueadores de sodio u otros medicamentos que se aprecian en la (**tabla 3**).^{8,16,19-21}

Tabla 3. Medicamentos que inducen síndrome de Brugada

Antiarrítmicos
Flecainida
Procainamida
Propafenona
Antidepresivos
Amitriptilina
Imipramina
Litio
Fluoxetina
Paroxetina
Antipsicóticos
Tioridazina
Antiepilépticos
Oxcarbazepina
Antihistamínicos
Difenhidramina
Dimenhidrinato
Otras sustancias
Cocaína
Alcohol
Metoclopramida
Acetilcolina

Tomado y modificado de Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos? Vol. 144, Medicina Clínica. 2015; Konstantopoulou A. Mechanisms of drug-induced proarrhythmia in clinical practice.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Los inhibidores de isoenzimas citocromo P 450 del grupo 3A4 (CYP3A4) y 2D6 (CYP2D6) aumentan el potencial "torsadogénico" porque disminuyen el metabolismo hepático de algunos fármacos, con la consecuente elevación de los niveles plasmáticos y aumento del potencial arritmogénico.^{3,8} El CYP3A4 puede inhibirse por antibióticos (macrólidos, quinolonas), antifúngicos (azoles), proquinéticos (cimetidina), antidepresivos (fluoxetina), antivirales (inhibidores de la proteasa) y antiarrítmicos como la amiodarona, además de la edad, antecedente de tabaquismo, enfermedad hepática, polimorfismos y el jugo de toronja. El CYP2D6 está ausente en cerca de 7% de los individuos por pérdida de las variantes del gen funcional. Dichas interacciones y los medicamentos causantes pueden consultarse en la (**tabla 4**).^{3,8,22}

SINTOMATOLOGÍA

En ausencia de arritmias los pacientes pueden encontrarse asintomáticos. La manifestación y la intensidad de los síntomas dependen de la duración de las alteraciones electrocardiográficas o del tipo de arritmia

Tabla 4. Isoformas CYP

	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4
Medicamentos que prolongan QT	Haloperidol Amitriptilina	Haloperidol Amitriptilina Quinidina	Eritromicina Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina Amiodarona Haloperidol Quinidina Metadona
Inhibidores de CYP	Fluoroquinolonas Amiodarona Jugo de uva	Ritonavir Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina Amiodarona Quinidina Metadona	Inhibidores de la proteasa Imidazol Diltiazem Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina Eritromicina Jugo de uva

Tomado y modificado de Wi B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect - comprehensive overview of clinical trials. 2016; 1–15; Konstantopoulou A. Mechanisms of drug-induced proarrhythmia in clinical practice; Thomas SHL, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. 2015.

presentada, siendo más severos en la TdP que cursa con la presencia o no de comorbilidades.¹¹ Entre los síntomas más comunes se encuentran palpitaciones, síncope o lipotimia, convulsiones, paro cardíaco súbito siendo lo más frecuente con lipotimia no asociada con palpitaciones.¹¹

TRATAMIENTO PREVENTIVO

Se deben evaluar los factores de riesgo (edad, sexo, inestabilidad hemodinámica, interacciones medicamentosas y anomalías cardíacas previas), verificar la historia clínica analizando la lista de medicamentos, los exámenes de laboratorio y ECG previos, evaluar el estado clínico del paciente (hipocalemia/hipomagnesemia) y ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica o aguda.²³

EMERGENCIAS

El paciente se debe monitorizar en la sala de reanimación, tomando ECG de 12 derivaciones y evaluando si hay trastornos hidroelectrolíticos (hipocalemia/hipomagnesemia). Se verifica si el estado hemodinámico es inestable (tensión arterial sistólica >90 mm Hg, FC > 150 latidos por minuto, pérdida o alteración del estado de conciencia, dolor torácico) y proceder a la cardioversión, o bien si es estable para administrar sulfato de magnesio 1-2 g intravenoso durante 15 minutos (independiente de la concentración sérica).²⁴ Cuando el paciente no responde al sulfato de magnesio puede procederse a la colocación de marcapaso intravenoso temporal en caso de TdP con bradicardia y se trasladará a la unidad de cuidados intensivos (UCI).²⁴

CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora no declara conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):1639-50. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
- Vlachos K, Georgopoulos S, Efremidis M, Sideris A, Letsas KP. An update on risk factors for drug-induced arrhythmias. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(1):117-27. doi: 10.1586/17512433.2016.1100073.
- Wisniewska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect - comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17:12. doi: 10.1186/s40360-016-0053-1.
- Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos? *Medicina Clínica.* 2015;144(6):269-74.
- Turker I, Ai T, Itoh H, Horie M. Drug-induced fatal arrhythmias: Acquired long QT and Brugada syndromes. *Pharmacol Ther.* 2017;176:48-59. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.05.001.
- Poluzzi E, Raschi E, Diemberger I, De Ponti F. Drug-Induced Arrhythmia: Bridging the Gap Between Pathophysiological Knowledge and Clinical Practice. *Drug Saf.* 2017;40(6):461-4. doi: 10.1007/s40264-017-0529-y.
- Lee A, Pickham D. Basic Cardiac Electrophysiology and Common Drug-induced Arrhythmias. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016;28(3):357-71. doi: 10.1016/j.cnc.2016.04.007.

8. Konstantopoulou A, Tsirikas S, Asvestas D, Korantzopoulos P, Letsas KP. Mechanisms of drug-induced proarrhythmia in clinical practice. *World J Cardiol.* 2013;5(6):175-85. doi: 10.4330/wjc.v5.i6.175.
9. Ng TM, Olsen KM, McCartan MA, Puumala SE, Speidel KM, Miller MA, et al. Drug-induced QTc-interval prolongation in the intensive care unit: incidence and predictors. *Journal of pharmacy practice.* 2010;23(1):19-24. doi: 10.1177/0897190009356549.
10. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *The New England journal of medicine.* 2004;350(10):1013-22. doi: 10.1056/NEJMra032426.
11. Drug and Therapeutics Bulletin. QT interval and drug therapy. *BMJ.* 2016;353:i2732. doi: 10.1136/bmj.i2732.
12. Manini AF, Nair AP, Vedanthan R, Vlahov D, Hoffman RS. Validation of the Prognostic Utility of the Electrocardiogram for Acute Drug Overdose. *Journal of the American Heart Association.* 2017;6(2). doi: 10.1161/JAHA.116.004320.
13. Hoogstraaten E, Rijkenberg S, van der Voort PH. Corrected QT-interval prolongation and variability in intensive care patients. *Journal of critical care.* 2014;29(5):835-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.05.005.
14. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, Kowey P, Linker NJ, Slotwiner D, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart rhythm.* 2017;14(1):e41-e4. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.09.012.
15. Passman R, Kadish A. Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes. *The Medical clinics of North America.* 2001;85(2):321-41. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70318-7.
16. Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. *Heart rhythm.* 2009;6(8 Suppl):S51-5. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.02.009.
17. Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *American heart journal.* 2002;143(1):7-14. doi: 10.1067/mhj.2002.120295.
18. Gringut S. Short QT Syndrome. In: Ferri FF, editor. *Ferri's Clinical Advisor* 2018. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1174-5.e1.
19. Avci A, Yilmaz A, Celik M, Demir K, Keles F. Successful treatment of suicide attempt by megadose of propafenone and captopril. *Cardiovascular toxicology.* 2013;13(3):230-3.
20. Ari ME, Ekici F. Brugada-Phenocopy Induced by Propafenone Overdose and Successful Treatment: A Case Report. *Balkan medical journal.* 2017;34(5):473-5. doi: 10.4274/balkanmedj.2016.1185.
21. Bayes de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *Journal of electrocardiology.* 2012;45(5):433-42.
22. Thomas SH, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *British journal of clinical pharmacology.* 2016;81(3):420-7. doi: 10.1111/bcp.12726.
23. Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Chistov S, Sabha Y, Vukomanovic D, Almulhim M. Emergency department approach to QTc prolongation. *The American journal of emergency medicine.* 2017;35(12):1928-33.
24. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Canadian pharmacists journal : CPJ = Revue des pharmaciens du Canada : RPC.* 2016;149(3):139-52. doi: 10.1177/1715163516641136.

