

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 8, n.º 4 • juliol - setembre 2010



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Risc d'allargament de l'interval QT i arítmies cardíques per fàrmacs
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Risc d'allargament de l'interval QT i arítmies cardíques per fàrmacs ■

La mort sobtada cardíaca és una de les causes més freqüents de mort cardiovascular en els països desenvolupats. La majoria són causades per una arítmia ventricular aguda secundària a trastorns de la repolarització. Les *torsades de pointes* són un tipus de taquicàrdia ventricular, potencialment mortal, amb un traçat ECG característic i associat a un allargament de l'interval QT. Molt sovint són breus, però poden durar més temps i produir una lipotímia o un síncope. De vegades, evolucionen a una fibril·lació ventricular mortal.

L'allargament de l'interval QT reflecteix una durada anòmala del potencial d'acció ventricular i pot predisposar a patir arítmies cardíques greus (*torsades de pointes* i altres arítmies ventriculars).¹ En general, es considera que el risc d'arítmia ventricular greu augmenta quan l'interval QT corregit és superior a 450 mseg en homes i a 470 mseg en dones.² Atès

que aquest allargament no sempre es tradueix en arítmies greus, el risc d'aquest efecte és difícil de quantificar.³

L'allargament de l'interval QT pot ser congènit (síndrome de QT llarg **congènit** o variants genètiques associades a variacions de l'interval QT) o **adquirit**, el qual és més prevalent. Diversos factors poden predisposar a un allargament de l'interval QT, com edat, sexe femení, hipertròfia ventricular esquerra, insuficiència cardíaca, isquèmia miocàrdica, hipertensió, diabetis, **bradicàrdia** i trastorns electrolítics, com hipopotassèmia i **hipomagnesèmia**. No obstant, una de les causes més freqüents d'allargament de l'interval QT adquirit és l'ús de **fàrmacs**.⁴ El risc augmenta sobretot quan els fàrmacs implicats es prenen a dosis altes i quan s'administren conjuntament amb fàrmacs inhibidors de la metabolització hepàtica (macròlids, antifúngics imidazòlics, inhibidors de la proteasa o suc de pomelo), i altres fàrmacs potencialment aritmogènics o que puguin produir alteracions electrolítiques.

En els darrers anys, l'allargament de l'interval QT i la notificació de casos de *torsades de pointes* han motivat la retirada del mercat o la restricció de l'ús de

Taula 1. Fàrmacs que poden causar *torsades de pointes*.

Antiarrítmics. amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procaïnamida, quinidina, sotalol
Antihistamínic H₁. astemizol, terfenadina
Antiinfeciosos. claritromicina, eritromicina, esparfloxacina, pentamidina
Antipalúdics. cloroquina, halofantrina
Antipsicòtics. clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida, tioridazina
Procinètics. cisaprida, domperidona.
Opiacis. levacetilmetadol, metadona.
Altres. bepridil, droperidol, probucol, triòxid d'arseni

Taula 2. Fàrmacs amb possible risc de *torsades de pointes*, bé a dosis altes o en pacients amb altres factors de risc.

Antianginosos. ranolazina
Antiarrítmics. dronedarona, flecaïnida, mexiletina
Anticolinesteràsics. galantamina
Antidepressius. amitriptilina, citalopram, clomipramina, desipramina, doxetina, escitalopram, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, protriptilina, sertralina, trazodona, trimipramina, venlafaxina
Antiemètics (setrons). dolasetron, granisetron, ondansetron
Antiepilèptics. felbamat, fosfenitoïna
Antifúngics. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol
Antihipertensius. isradipina, moexipril+hidroclorotiazida, nicardipina
Antihistamínic H₁. difenhidramina
Antiinfeciosos. amantadina, azitromicina, atazanavir, ciprofloxacina, foscarnet, gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, ritonavir, saquinavir, roxitromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, telitromicina
Antineoplàstics. lapatinib, nilotinib, sunitinib
Antipsicòtics. clozapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, sertindol, ziprasidona
Atropínics en la incontinència urinària. solifenacina
Bloquejadors α , per a la hipertròfia benigna de pròstata. alfuzosina
Diürètics. indapamida
Sedants. hidrat de cloral
Altres. apomorfina, liti, octreòtida, oxitocina, perflutrèn (agent de contrast), tacrolimus, tamoxifèn, tizanidina, vardenafil

diversos fàrmacs, com l'astemizol, la terfenadina, la cisaprida, la grepafloxacina, el sertindol i la tioridazina. La llista de fàrmacs que poden allargar l'interval QT s'amplia constantment. En la majoria dels casos el mecanisme proposat és l'alteració de la repolarització ventricular per bloqueig dels canals de potassi. A més dels antiarrítmics, diversos fàrmacs no cardiovasculars poden produir aquest efecte, bé que no per a tots se n'ha quantificat el risc. A la taula 1 s'inclouen els fàrmacs generalment acceptats que tenen risc de *torsades de pointes*. Alguns dels fàrmacs amb possible risc torsadogènic (en alguns casos s'han associat a *torsades* i/o allargament del QT, però manquen dades conclouents) o amb risc condicional (a les dosis recomanades o en pacients sense altres factors de risc és poc probable que en produeixin) s'inclouen a la taula 2. Una llista més completa es pot consultar a: www.azcert.org

Les arítmies greus per allargament de l'interval QT es poden prevenir si no se superen les dosis recomanades, si es vigila la presència de factors de risc d'arítmies, i si s'evita l'administració simultània de fàrmacs amb els quals hi pot haver interacció o que afavoreixen altres factors de risc, com la hipopotassè-

mia i la bradicàrdia (vegeu les taules 3 i 4). Abans de prescriure un medicament que pot allargar l'interval QT, cal estar atents a factors de risc de *torsades de pointes* ja presents, preguntar si el pacient ja pren algun medicament amb risc de *torsades de pointes*, mesurar la freqüència cardíaca per descartar bradicàrdia, fer un ECG per determinar l'interval QT, i eventualment determinar la potassèmia. Durant el tractament pot estar justificat vigilar el ritme cardíac, l'interval QT i la potassèmia. Cal informar el pacient d'aquest risc i desaconsellar l'ús d'alguns medicaments molt accessibles, com els laxants estimulants, que el poden incrementar.

La notificació de qualsevol sospita d'arítmia en un pacient tractat pot permetre identificar nous fàrmacs associats a aquest efecte i conèixer millor els factors de risc que l'afavoreixen.

Bibliografia

1. Abrams DJ, Perkin MA, Skinner JR. Long QT síndrome. BMJ 2010;340:314-16.
2. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. Br J Clin Pharmacol 2010;70:16-23.
3. Allargament de l'interval QT per fàrmacs. Butll Groc 2001;14:7-8.
4. Torsades de pointes medicamentoses en breu. Rev Prescrire 2009;29(314):343.

Taula 3. Fàrmacs que poden produir hipopotassèmia.

diürètics de nansa, tiazídics, acetazolamida
amfotericina B (per via intravenosa)
antibiòtics (gentamicina)
laxants estimulants
immunosupressors (sirolimus, temsirolimus, leflunomida)
corticoides (tetracosàctid)
estimulants β -adrenèrgics (bambuterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, ritodrina)
broncodilatadors (teofil·lina)
insulina
regalèssia

Taula 4. Fàrmacs bradicarditzants

Antianginosos. ivabradina, ranolazina, bepridil
Antiarrítmics. Classe I (cibenzolina, disopiramida, flecaïnida, hidroxiquinidina, lidocaïna, mexiletina, propafenona, quinidina); classe III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, sotalol)
Anticolinesteràsics. donepezil, galantamina, rivastigmina
Antiepilèptics. fosfenitoïna
Antihipertensius. clonidina, moxonidina, metildopa, guanfacina, rilmenidina, reserpina
Antipalúdics. mefloquina
Bloquejadors β -adrenèrgics
Bloquejadors dels canals de calci bradicarditzants. diltiazem, verapamil
Colinèrgics. acetilcolina, pilocarpina
Ergòtics. dihidroergotoxina
Inhibidors de la colinesterasa (miastènia). ambenonium, neostigmina, piridostigmina
Opiacis. metadona, fentanil
Altres. adenosina, aprepitant, digoxina, liti, talidomida

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2165/2010090.pdf>

■ Reaccions de fotosensibilitat amb l'administració tòpica de ketoprofèn i dexketoprofèn

El juny del 2010, l'AEMPS va informar els professionals sanitaris i els pacients sobre el risc de presentar reaccions de fotosensibilitat associat a l'ús de ketoprofèn o dexketoprofèn tòpics.

Per tal de prevenir l'aparició de reaccions de fotosensibilitat, l'AEMPS recomana:

- Fer una valoració individualitzada dels antecedents de reaccions de fotosensibilitat a fàrmacs i/o cos-

mètics i, si n'hi ha, evitar l'ús d'aquests antiinflamatoris tòpics.

- Que els tractaments no superin els 7 dies d'administració tòpica continuada.
- Recordar al pacient les mesures bàsiques de prevenció com: evitar l'exposició solar directa o de raigs UVA durant el tractament i fins a dues setmanes després d'haver-lo acabat, fins i tot en dies ennuvolats i malgrat l'ús de protectors solars. Rentar-se bé les mans després de l'aplicació, no fer oclusió de la zona de l'aplicació i suspendre el tractament si apareix una erupció cutània.

Trobareu més informació a:

www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-06_ketoprofeno_dexketoprofeno.htm

■ Suspensió de la comercialització de rosigitazona

El passat 23 de setembre, l'AEMPS va anunciar la retirada del mercat de totes les especialitats farmacèutiques que contenen rosigitazona. Aquesta decisió es va prendre després que el Comitè de Seguretat de

Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA considerés que la relació benefici-risc és desfavorable a causa d'un risc cardiovascular més elevat respecte a d'altres alternatives terapèutiques disponibles. Les especialitats farmacèutiques comercialitzades a Espanya que contenen rosiglitazona són Avandia®, Avandamet® (combinació a dosis fixes amb metformina) i Avaglim® (combinació a dosis fixes amb gliempirida).

Des de la seva autorització l'any 2000 és conegut que la rosiglitazona s'associa a retenció hídrica i a un augment de risc d'insuficiència cardíaca. Una metanàlisi publicada l'any 2007 va mostrar que els pacients tractats amb rosiglitazona presentaven un augment del risc d'infart de miocardi (vegeu Butlletí de Farmacovigilància 2007;5:12). La publicació d'un nou estudi va motivar que l'AEMPS, d'acord amb les recomanacions de l'EMA, en contraindiqués l'ús en pacients amb síndrome coronària aguda i es desaconsellés en pacients amb cardiopatia isquèmica i/o arteriopatia perifèrica (vegeu Butlletí de Farmacovigilància 2008;6:8).

La decisió de la retirada del mercat ha estat motivada per la publicació de nous estudis, entre els quals cal destacar una metanàlisi de 56 assaigs clínics de rosiglitazona en la qual s'ha vist un increment significatiu del risc d'infart de miocardi en el grup tractat, sense un augment de la mortalitat cardiovascular (Arch Int Med 2010;170(14):1191-1201).

Atès que el tractament de la diabetis té com a objectiu la prevenció de la morbimortalitat cardiovascular, la consistència dels resultats publicats al llarg d'aquests últims anys no justifiquen mantenir-ne la comercialització. L'AEMPS recomana que, fins que sigui efectiva la retirada, no s'iniciïn nous tractaments, que es revisi el tractament dels pacients que reben rosiglitazona, i que els pacients no suspenguin el tractament sense supervisió mèdica.

Trobareu més informació a:

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-12_rosiglitazona.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director David Elvira.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003



www.gencat.cat/salut