

RISCOS DELS MEDICAMENTS EN LA INSUFICIÈNCIA CARDÍACA

Joan Costa i Pagès

Metge i farmacòleg clínic

Membre de la Comissió d'Informació Terapèutica. Servei Català de la Salut

Resum

La insuficiència cardíaca (IC) suposa el fracàs de la funció de bomba del cor i la repercussió deletèria en d'altres òrgans. La prevalença de la IC és important en el nostre entorn sanitari i comporta una gran nombre d'ingressos, reingressos i despesa sanitària. Aquests aspectes s'agreugen amb l'augment de la supervivència i de l'edat de la població, i també amb la seva vinculació a la morbimortalitat que comporta. Es tabulen de forma resumida aquells medicaments que poden desencadenar o exacerbar la IC i es documenta la seva associació, ja sigui per toxicitat o disfunció miocardiàca, la magnitud de la seva acció, els possibles mecanismes implicats i la velocitat d'aparició de la IC. També es categoritzen en funció del risc els fàrmacs que poden prolongar l'interval QT i induir torsade de pointes en aquests pacients, de fet més predisposats. Es relacionen els fàrmacs que poden pressuposar un risc afegit de sobrecàrrega de sodi, i es donen els continguts d'aquest ió per presentació. Es delimiten alguns productes complementaris/alternatius que interaccionen amb els fàrmacs que s'utilitzen en el tractament de la patologia cardiovascular. Per acabar, es llisten algunes recomanacions generals per minimitzar la polimediació i millorar la seguretat en l'àmbit terapèutic d'aquests pacients.

Paraules clau: Insuficiència cardíaca, reaccions adverses a medicaments, interaccions.

Introducció

La insuficiència cardíaca (IC) és una situació clínica en la qual el cor és incapaç de suplir les demandes metabòliques de l'organisme. Aquesta patologia implica el fracàs de la funció de bomba del cor i les seves manifestacions clíniques dependran de la repercussió hemodinàmica que es determina en d'altres òrgans. En ocasions la causa de la IC no es deu a una alteració contràctil del mateix cor, sinó a d'altres afeccions cardíques com alteracions valvulars (insuficiència o estenosi), malformacions congènites o tumors i, fins i tot, arrítmies ràpides, o també a d'altres causes no cardíques com afeccions pericardiàques, anèmia, alteracions de la tiroide o certes hipovitaminosis. Els fàrmacs

poden ser també un element desencadenant d'insuficiència cardíaca o un factor d'empitjorament. En aquest BIT dedicarem l'atenció no al tractament d'aquesta patologia, sinó a descriure el paper d'aquells fàrmacs que en poden justificar l'aparició, persistència o empitjorament, i que és necessari conèixer per poder prevenir i fer front a la insuficiència cardíaca, així com per facilitar i millorar la qualitat de vida d'aquests pacients.

El tractament de la IC s'associa ja de per si, en ocasions, a un règim de medicaments d'alta complexitat, a pacients d'edat avançada i amb un gran nombre de comorbiditats, i com a conseqüència, a una multiplicitat gran, i sovint dispar, de professionals sanitaris, amb la qual cosa l'exposició a multitud de fàr-

macs, les possibles reiteracions i els riscos d'interaccions entre ells poden ser crítics en el maneig d'aquests pacients. En aquest sentit, el CatSalut ja ha instaurat programes per augmentar la seguretat en el maneig d'aquests pacients com el *Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC)* i el *Programa de conciliació de la medicació*.

L'American Heart Association ha publicat un document que és un recull dels medicaments que poden donar lloc o exacerbar la IC.¹ Per l'interès del tema i la seva repercussió assistencial, s'ha cregut oportú posar a l'abast dels professionals d'una manera resumida aquests continguts. La informació s'ha intentat adequar a les característiques del mercat i del nostre entorn assistencial.

Importància de la insuficiència cardíaca

L'any 2011 s'estimava que més de 1.300.000 persones a Espanya patien IC. El nombre d'ingressos hospitalaris anuals per IC suposaven en el mateix any 115.895 amb una estimació d'un augment progressiu d'aquestes xifres fins a 150.000 l'any 2020. Aproximadament el 2% de les visites d'urgències estan relacionades amb aquesta condició. Gairebé el 50% dels pacients són

majors de 75 anys i tenen múltiples comorbiditats. Les readmissions són freqüents. La mortalitat a 1 any és al voltant del 16% després de l'alta, però és a prop d'un 60% als 10 anys. Els costos totals anuals associats són d'aproximadament 2.500 milions d'euros. Segons el Heart Failure Pilot Registry europeu, la mortalitat a l'any per IC aguda (que constitueix el 37% de la presentació d'IC) fou del 17,4% i per la IC crònica d'un 7,2%. Cada any, més de 17.000 persones moren d'IC. Aquesta és la quarta causa més freqüent de mort a Espanya. Les taxes de mortalitat s'han reduït, però, a causa de l'edat més avançada en el moment de l'ingrés, a més a més de les múltiples comorbiditats associades, la mortalitat hospitalària s'ha mantingut pràcticament sense canvis durant els últims 12 anys i és gairebé d'un 10%.²

Fàrmacs que poden donar lloc o exacerbar la insuficiència cardíaca

A la taula 1, es reflecteixen aquells medicaments que poden exacerbar la IC i es documenta la seva afectació, ja sigui associada a toxicitat o disfunció miocardiaca, la magnitud de la seva inducció o precipitació, el nivell d'evidència per a la inducció o precipitació, els possibles mecanismes implicats i la velocitat d'aparició.

Taula 1.
Fàrmacs que poden donar lloc o exacerbar la insuficiència cardíaca (IC)¹ (Taula modificada i adaptada)

Fàrmac o classe terapèutica	Associació amb la IC	Magnitud de la inducció o precipitació de la IC*	Nivell d'evidència per a la inducció o precipitació d'IC**	Possible mecanisme	Aparició***	Comentaris
Analgèsics i antiinflamatoris						
AINE (inhibidors no selectius de la COX)	DMS	Gran	B	Inhibició de prostaglandines, retenció sodi i aigua, ↑resistència vascular sistèmica i resposta inadequada als diürètics	Immediata	
COX-2 (inhibidors selectius de la COX)	DMS	Gran	B			
Anestèsics						
Inhalats o volàtils						
Desflurà	DMS	Gran	B	Depressió miocardiaca, vasodilatació perifèrica,	Immediata	La inducció única per si sola no s'utilitza generalment degut a la inestabilitat hemodinàmica i la irritació de les vies respiratòries en pacients amb IC
Isoflurà	DMS	Gran	B	↓activitat simpàtica		
Sevoflurà	DMS	Gran	B			
Intravenosos						
Dexmedetomidina	DMS	Moderada	B	Agonista α_2 -adrenèrgic	Immediata	
Etomidat	DMS	Moderada	B	Supressió de la funció suprarenal		No s'utilitza generalment per al manteniment de l'anestèsia
Ketamina	DMS	Gran	B	Inotropisme negatiu		
Propofol	DMS	Moderada	B	Inotropisme negatiu, vasodilatació		
Antiarrítmics						
Classe I						
Disopiràmida	DMS	Gran	B	Inotropisme negatiu, efectes proarrítmics	Immediata a intermèdia	
Flecaïnida	DMS	Gran	B			
Classe III						
Dronedarona	DMS	Gran	A	Inotropisme negatiu	Immediata a intermèdia	
Sotalol	DMS	Gran	B	Propietats proarrítmiques, β -bloqueig		

Antidiabètics						
Alogliptina	DMS	Gran	B	Desconegut	Intermèdia a retardada	Pot ser un efecte de classe
Metformina	DMS	Gran	C	Augment del metabolisme anaeròbic i +acidosi làctica	Immediata a retardada (depenent de les fluctuacions de la funció renal)	
Pioglitazona	DMS	Gran	A	Possible bloqueig dels canals del calci	Intermèdia	Pot ser reversible amb la interrupció; contraindicada en pacients amb IC simptomàtica
Saxagliptina	DMS	Gran	B	Desconegut	Intermèdia a retardada	Pot ser un efecte de classe
Sitagliptina	DMS	Gran	B	Desconegut	Intermèdia a retardada	Pot ser un efecte de classe
Descriu un augment de risc d'hospitalització per IC en pacients amb diabetis tipus 2 i antecedents previs d'IC****						
Antifúngics						
Amfotericina B	TMD	Gran i moderada	C	Desconegut	Intermèdia	Reversible amb la interrupció amb millora en la FEVE
Itraconazole	DMS	Gran	C	Inotropisme negatiu	Immediata a intermèdia	Contraindicada per tractar onicomicosi; cal considerar-lo tan sols en cas d'infeccions fúngiques que amenacin la vida; reversible amb la interrupció
Antihipertensius						
Adrenèrgics α_2 (d'acció central)						
Moxonidina	DMS	Gran	B	Possible reducció activitat simpàtica	Intermèdia	
Blocadors α_1						
Doxazosina	DMS	Moderada	B	Estimulació dels receptors β_1 , amb \uparrow en renina i en aldosterona	Intermèdia a retardada	
Blocadors canals del calci						
Diltiazem	DMS	Gran	B	Inotropisme negatiu	Immediata a intermèdia	
Nifedipina	DMS	Moderada	C			
Verapamil	DMS	Gran	B			
Vasodilatadors perifèrics						
Minoxidil	DMS	Moderada	C	Desconegut	Intermèdia	
Antineoplàstics						
Alquilants						
Ciclofosfamida	TMD/ DMS	Gran i moderada	B	Estrès oxidatiu	Immediata	Pot ser reversible; es resol generalment en 3-4 setmanes
Ifosfamida	TMD/ DMS		B	Estrès oxidatiu		
Mitomicina	TMD/ DMS	Moderada	C	Estrès oxidatiu	Intermèdia	Pot ser reversible; té lloc generalment després d'una mitjana de 3 cicles a dosis > 30 mg/m ²
Antimetabòlits						
Capecitabina	TMD/ DMS	Gran i moderada	C	Desconegut, possible vasospasme coronari	Immediata	Pot ser reversible; es resol en setmanes
Fluorouracil	TMD/ DMS		B			
Antraciclins						
Daunorubicina	TMD/ DMS	Gran	A	Estrès oxidatiu prolongat provocat pel metabòlit alcohòlic secundari	Immediata (rar), intermèdia i retardada	Irreversible, el risc augmenta amb l'augment de la dosi acumulativa; la cardiotoxicitat apareix com IC progressiva
Doxorubicina	TMD/ DMS		A			
Epirubicina	TMD/ DMS		A			
Idarubicina	TMD/ DMS		A			
Mitoxantrona	TMD/ DMS		A			
Taxans						
Docetaxel	TMD/ DMS	Moderada	B	Potenciació antraciclins	Intermèdia	Cal distanciar l'administració del taxà de la de l'antraciclina
Paclitaxel	TMD/ DMS	Moderada	B	Potenciació antraciclins	Intermèdia	Cal distanciar l'administració del taxà de la de l'antraciclina
Teràpies dirigides (biològics)						
Bevacizumab	TMD/ DMS	Gran i moderada	A	(VEGF)-A	Intermèdia	Pot ser reversible; associat amb HTA significativa
Imatinib	TMD/ DMS	Moderada	B	Abl, PDGFR, c-kit	Intermèdia	Rara; pot ser associada amb l'empitjorament de l'edema
Interferó	TMD/ DMS	Gran i moderada	C	Desconegut	Immediata	Pot ser reversible amb la interrupció

Lapatinib	TMD/ DMS	Gran i mode- rada	A	Erb-B2	Intermèdia	Pot ser reversible
Pertuzumab	TMD/ DMS	Gran i mode- rada	C	Erb-B2, citotoxicitat depe- nent de l'anticòs	Intermèdia	Pot ser reversible
Sorafenib	DMS	Lleu	B	VEGFR, PDGFR	Intermèdia	Associat amb HTA significativa
Sunitinib	TMD/ DMS	Gran	B	VEGFR, PDGFR, Flt-3, c-kit, AMP cinasa	Intermèdia	Pot ser reversible; associat amb HTA significativa
Trastuzumab	TMD/ DMS	Gran i mode- rada	A	Erb-B2, citotoxicitat depe- nent de l'anticòs	Intermèdia	Pot ser reversible en aturar temporalment el tractament o instituir tractament per a la IC
Teràpies diverses						
Lenalidomida	TMD/ DMS	Gran	C	Miocarditis per hipersen- sibilitat	Immediata	Rara
Talidomida	DMS	Lleu	C	Desconegut	Desconegut	Pot ser associada amb l'empitjorament de l'edema, però també un tractament potencial per a pacients amb mieloma múltiple en ≥ 65 anys o no elegibles per a quimioteràpia (p. ex.: amb comorbiditats com a factors de risc cardíac)
Hematològics (fàrmacs)						
Anagrelida	TMD	Gran	A	Possible inhibició de la fosfodiesterasa IV	Immediata a retardada	
Cilostazol	DMS	Gran	A	Arrítmies per inhibició fosfodiesterasa III	Desconegut	Contraindicada en pacients amb IC
Neurològics i psiquiàtrics (fàrmacs)						
Antidepressius						
Antidepressius tricíclics	DMS	Moderada	C	Inotropisme negatiu; propietats proarrítmiques	Immediata a retardada	Reversible amb la interrupció
Citalopram	DMS	Gran	A	Prolongació QT doside- pendent	Intermèdia	Contraindicat en pacients amb IC descom- pensada; no sobrepassar 40 mg/dia
Escitalopram	DMS	Gran	A	Prolongació QT doside- pendent	Intermèdia	Contraindicat en pacients amb IC descom- pensada; contraindicat en pacients amb antecedents de prolongació de QT
Antiepilèptics						
Carbamazepina	DMS	Gran	C	Inotropisme i cronotropis- me negatiu; deprimeix la fase 2 de la repolarització; suprimeix l'automatisme del node sinusal i la con- ducció AV	Immediata (amb sobre- dosi) a intermèdia	
Pregabalina	DMS	Moderada a lleu	C	Bloqueig dels canals del calci tipus L	Immediata a inter- mèdia	
Antimaníacs						
Liti	TMD	Gran	C	Degeneració miofibril·lar directa, estimulació adre- nèrgica, interferència amb l'influx de l'ió calci	Intermèdia a retardada	Reversible amb la interrupció
Antimigranyosos						
Ergotamina	TMD	Gran	C	L'excés d'activitat sero- toninèrgica dona lloc a afectació valvular	Retardada	Pot no ser reversible amb la interrupció
Antiparkinsonians						
Bromocriptina	TMD	Gran	B	L'excés d'activitat sero- toninèrgica dona lloc a afectació valvular	Intermèdia a retardada	
Pramipexol	TMD	Gran	A	Desconegut		
Antipsicòtics						
Clozapina	TMD	Gran	C	Reacció d'hipersensibilitat mitjançada per IgE; blo- queig canals del calci	Intermèdia a retardada	
Estimulants						
Lisdexamfetamina Metilfenidat	TMD	Gran (amb sobredosis) i lleu	B	Activitat agonista perifè- rica α i β	Desconegut	
Oftalmològics (fàrmacs)						
Blocadors β tòpics	DMS	Gran	C	Inotropisme negatiu	Immediata a inter- mèdia	Considerar disminuir la dosi o interrompre, reversible amb la interrupció
Colinèrgics tòpics	DMS	Lleu	C	Desconegut	Immediata a inter- mèdia	
Pneumològics (fàrmacs)						
Bosentan	DMS	Gran	A	Desconegut	Retardada	
Epoprostenol	DMS	Gran	A	Desconegut	Immediata	Contraindicat amb IC

Reumatològics (fàrmacs)						
Antipalúdics						
Cloroquina	TMD/ DMS	Gran	C	Inhibidor dels enzims lisosòmics intracel·lulars	Intermèdia a retardada	Manifestat amb exposicions a llarg termini i altes dosis; pot ser reversible; si es detecta, considerar la biòpsia endomiocàrdica amb examen amb microscòpia electrònica
Hidroxicloroquina	TMD/ DMS	Gran	C			
Teràpies dirigides (biològics)						
Inhibidors del TNF- α	TMD/ DMS	Gran	A	Mitjançada per citocines	Intermèdia	Evitar l'ús d'infliximab en pacients amb IC de moderada a greu; no administrar dosis que excedeixin els 5 mg/kg
Urològics (fàrmacs)						
Blocadors α_1						
Doxazosina	DMS	Moderada	C	Estimulació dels receptors β , amb augments en renina i aldosterona	Retardada	
Prazosina	DMS	Moderada	C		Retardada	
Tamsulosina	DMS	Moderada	C		Retardada	
Terazosina	DMS	Moderada	C		Retardada	

* **Magnitud de la inducció o precipitació de la IC:**

Gran = Efectes que amenacen la vida o condicionen l'hospitalització o la visita a urgències.

Moderada = Efectes que poden condicionar una visita clínica addicional, el canvi en la classe funcional de la New York Heart Association (NYHA), canvi en la funció cardíaca o empitjorament de la malaltia cardiovascular (per exemple, hipertensió, dislipèmia i síndrome metabòlica) o efectes que donin lloc a símptomes que requereixen un canvi permanent en el règim terapèutic a llarg termini.

Lleu = Efectes que donin lloc a un augment transitori de l'avaluació/vigilància del pacient o efectes que condueixen a símptomes que requereixen un canvi de medicació transitòria.

** **Nivells d'evidència**³: **A** = Dades disponibles derivades de múltiples assajos clínics aleatoritzats o metanàlisis sobre la utilitat/eficàcia avaluada en moltes poblacions i subgrups.

B = Dades disponibles derivades de limitats assajos clínics aleatoritzats o estudis no aleatoritzats avaluades en poblacions i subgrups limitats.

C = Dades disponibles derivades d'opinions de consens o experts, estudis de casos o del nivell d'atenció estàndard i avaluacions en poblacions molt limitades.

*** **Aparició:**

Immediata = L'efecte es demostra dins de la primera setmana de l'administració del fàrmac.

Intermèdia = L'efecte es demostra en qüestió de setmanes a mesos de l'administració del fàrmac.

Retardada = L'efecte es demostra dins ≥ 1 any de l'administració del fàrmac.

**** Weir DL, McAlister FA, Senthilselvan A, Minhas-Sandhu JK, Eurich DT. Sitagliptin use in patients with diabetes and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *JACC Heart Fail.* 2014; 2: 573–82.

Abreviacions:

Abl = oncogen viral de la leucèmia murina Abelson; **AINE** = antiinflamatoris no esteroïdals; **AV** = auriculoventricular; **c-kit** = via de la tirosina-cinasa; **COX** = ciclooxigenasa; **DMS** = exacerba la disfunció miocàrdica subjacent; **Erb-B2** = receptor de la tirosina-cinasa 2; **Flt-3** = formes similars a la tirosina-cinasa 3; **FEVE** = fracció d'ejecció ventricle esquerre; **HTA** = hipertensió arterial; **IC** = insuficiència cardíaca; **IgE** = immunoglobulina E; **PD** = fosfodiesterasa; **PDGFR** = receptor del factor de creixement derivat de les plaquetes; **QT** = interval QT; **TMD** = dona lloc a toxicitat miocàrdica directa; **(VEGF)-A** = lligand del factor de creixement de l'endoteli vascular; **VEGFR** = receptor del factor de creixement endotelial vascular.

Fàrmacs que poden prolongar l'interval QT i provocar *torsade de pointes*

La insuficiència cardíaca és un factor de risc de *torsade de pointes* (TdP) a causa de la prolongació freqüent de l'interval QT i de la hipopotassèmia i hipomagnesèmia induïda pels diürètics. CredibleMeds és un programa del Centre d'Arizona per a l'Educació i Investigació de la Terapèutica, que manté una llista basada en l'evidència dels possibles medicaments que perllonguen el QT estratificats segons el seu risc de TdP (risc possible, condicional i evitable). La taula 2 resumeix aquests medicaments i els seus efectes.⁴

Taula 2. Fàrmacs i/o substàncies que poden prolongar l'interval QT i provocar *torsade de pointes* (TdP) categoritzats per risc¹ (Taula modificada i adaptada)

(Es recomana abans de prendre decisions clíniques consultar sobre l'ús segur d'aquests fàrmacs a la llista en línia CredibleMeds: <https://www.crediblemeds.org>)⁴

Fàrmacs i/o substàncies que prolonguen el QT i que estan clarament associats a TdP, fins i tot quan es prenen com es recomanen.

Amiodarona, anagrelida, azitromicina, cilostazol, ciprofloxacina, citalopram, claritromicina, cloroquina, clorpromazina, cocaïna, disopiràmida, domperidona, donepezil, dronedarona, droperidol, eritromicina, escitalopram, flecaïnida, fluconazole, haloperidol, levofloxacina, levomepromazina, metadona, moxifloxacina, ondansetró, oxaliplatí, pentamidina, pimozida, procaïnàmid, propofol, quinidina, sevoflurà, sotalol, sulpirida, triòxid d'arsènic, vandetanib

Fàrmacs que poden donar lloc a prolongació del QT però en l'actualitat no tenen evidència d'un risc de TdP quan es prenen com es recomanen.

Alfuzosina, apomorfina, aripirazole, asenapina, atazanavir, atomoxetina, bedaquilina, bortezomib, bosutinib, ceritinib, clomipramina, clozapina, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, degarelix, dexmedetomidina, dihidroartemisina + piperàquina, eribulina, famotidina, fingolimod, foscarnet, granisetró, imipramina, lapatinib, lenvatinib, leuprolida, liti, mifepristona, mirabegró, mirtazapina, nicardipina, nilotinib, norfloxacina, norriptilina, ofloxacina, olanzapina, osimertinib, oxicina, paliperidona, panobinostat, pazopanib, prometazina, ranolazina, rilpivirina, risperidona, roxitromicina, saquinavir, sertindole, sorafenib, sunitinib, tacròlim, tamoxifèn, telitromicina, tolterodina, toremifè, vardenafil, vemurafenib, venlafaxina

Fàrmacs amb risc associat a TdP però tan sols condicionat a certes circumstàncies en el seu ús (p. ex.: dosi excessiva, en pacients amb hipopotassèmia o quan s'administren amb altres fàrmacs que interactuïn) o en condicions que facilitin o indueixin TdP (p. ex.: inhibició del metabolisme d'un fàrmac que prolongui el QT o que causi alteracions electrolítiques que indueixin TdP).

Amantadina, amisulprida, amitriptilina, difenhidramina, doxepina, fluoxetina, furosemida, galantamina, hidroclorotiazida, hidroxicloroquina, hidroxizina, indapamida, itraconazole, ivabradina, ketoconazole, metoclopràmida, metronidazole, pantoprazole, paroxetina, posaconazole, quetiapina, ritonavir, sertralina, solifenacina, torasemida, trazodona, voriconazole, ziprasidona

Fàrmacs a evitar en el QT llarg congènit.

Els fàrmacs citats a continuació presenten un risc especial de TdP en pacients amb una síndrome de QT llarg congènit i hi inclouen els de les categories anteriors més fàrmacs addicionals que no prolonguen l'interval QT per se però que presenten un risc especial degut a la seva acció similar a l'adrenalina.

Alfuzosina, amantadina, amiodarona, amisulprida, amitriptilina, anagrelida, apomorfina, aripirazole, asenapina, atazanavir, atomoxetina, azitromicina, bedaquilina, bortezomib, ceritinib, cilostazol, ciprofloxacina, citalopram, claritromicina, clomipramina, cloroquina, clorpromazina, clozapina, cocaïna, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, degarelix, dexamfetamina, dexmedetomidina, difenhidramina, dihidroartemisina + piperàquina, disopiràmida, dobutamina, domperidona, donepezil, dopamina, doxepina, dronedarona, droperidol, efedrina, epinefrina, eribulina, eritromicina, escitalopram, famotidina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fingolimod, flecaïnida, fluconazole, fluoxetina, formoterol, foscarnet, furosemida, galantamina, granisetró, haloperidol, hidroclorotiazida, hidroxicloroquina, hidroxizina, imipramina, indapamida, isoproterenol, itraconazole, ivabradina, ketoconazole, lapatinib, lenvatinib, leuprolida, levomepromazina, lisdexamfetamina, liti, metadona, metilfenidat, metoclopràmida, metronidazole, midodrina, mifepristona, mirabegró, mirtazapina, moxifloxacina, nicardipina, nilotinib, norepinefrina, norfloxacina, norriptilina, ofloxacina, olanzapina, ondansetró, osimertinib, oxaliplatí, oxicina, paliperidona, panobinostat, pantoprazole, paroxetina, pazopanib, pentamidina, pimozida, posaconazole, procaïnàmid, prometazina, propofol, pseudoefedrina, quetiapina, quinidina, ranolazina, rilpivirina, risperidona, ritodrina, ritonavir, roxitromicina, salbutamol, salmeterol, saquinavir, sertindole, sertralina, sevoflurà, solifenacina, sorafenib, sotalol, sulpirida, sunitinib, tacròlim, tamoxifèn, telavancina, telitromicina, terbutalina, tolterodina, toremifè, trazodona, trimetoprim-sulfametoxazole, triòxid d'arsènic, vandetanib, vardenafil, vemurafenib, venlafaxina, voriconazole, ziprasidona

Fàrmacs que causen toxicitat miocardiaca directa

A la taula 3, es troben aquells fàrmacs que causen toxicitat miocardiaca directa agrupats per classe terapèutica.

Taula 3. Fàrmacs autoritzats que causen toxicitat miocardiaca directa agrupats per classe terapèutica¹ (Taula modificada i adaptada)

Anticancerosos	Alquilants	Ciclofosfamida, ifosfamida, mitomicina
	Antimetabòlits	Capecitabina, fluorouracil
	Antraciclins	Daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona
	Taxans	Docetaxel, paclitaxel
	Altres	Lenalidomida
Antifúngics		Amfotericina B
Antimaniacs		Liti
Antimigranyosos		Ergotamina
Antipalúdics		Cloroquina, hidroxicloroquina
Antiparkinsonians		Bromocriptina
Antipsicòtics		Clozapina
Estimulants		Tots els fàrmacs d'aquesta classe (p. ex.: dextroamfetamina, metilfenidat, pseudoefedrina)
Hematològics		Anagrelida
Immunosupressors		Tots els inhibidors TNF- α (p. ex.: certolizumab, golimumab, infliximab, etanercept, adalimumab)
Oncohematològics		Bevacizumab, imatinib, interferó, interleucina-2, lapatinib, pertuzumab, sorafenib, sunitinib, trastuzumab

Medicaments amb contingut de sodi elevat

La restricció en la ingesta de sodi és una recomanació usual per als pacients amb IC. Es fan advertències en relació amb la restricció de sodi en la dieta, però pot no tenir-se en compte l'avaluació de les fonts no dietètiques. No tan sols el sèrum fisiològic és sovint un vehicle comú per a l'administració de medicaments per via intravenosa, sinó que també molts medicaments poden representar una aportació addicional de sodi. Estudis retrospectius efectuats en unitats de cures intensives per exacerbació de la IC aguda, han trobat que la mitjana de càrrega de sodi no dietètic era de 4,0 g/dia. Una mitjana d'1,2 g/dia de sodi no dietètic es correlacionava amb estades hospitalàries de fins a 5 dies, mentre que una mitjana de 2,6 g/dia comportava estades de fins a 10 dies.⁵ La taula 4 conté alguns medicaments amb contingut de sodi elevat que podrien ser utilitzats bé per via oral o intravenosa i representar un risc en pacients amb IC. Per a més informació, es pot consultar el document de [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia renal crònica](#).

Taula 4. Medicaments registrats amb contingut de sodi elevat que poden representar un risc addicional en pacients amb IC¹ (Taula modificada i adaptada. Dades de contingut de sodi que provenen de fitxes tècniques dels productes. Centre d'Informació en línia de Medicaments de l'AEMPS - CIMA. Accés: 2.5.2017).

Medicament	Contingut de sodi en mg per unitat
Alendronat (comprimits efervescents)	602,54 mg de sodi/comprimet efervescent
Amoxicil·lina-àcid clavulànic	31,5 mg/0,5 g-0,05 g 62,9 mg/1 g-0,2 g 125,9 mg/2 g-0,2 g
Azitromicina GES (injectable)	101,5 mg/500 mg vial
Ceftriaxona	83 mg/1 g ceftriaxona
Metronidazole (perfusió injectable)	340 mg/1.500 mg vial (Flagyl®) 340 mg/500 mg vial (Flagyl®) 326 mg/500 mg (Metronidazol GES®, bosses 500 i 1.500 mg; Metronidazol Pharma Internacional®, vial 500 mg; Metronidazol Serraclinics®, vial 500 mg) 362 mg/500 mg (Metronidazol Normon®, bosses 500 i 1.500 mg)
Piperacil·lina-tazobactam	108 mg/2 g-0,25 g 216 mg/4 g-0,50 g
Polietilenglicol (solució)	2.893,86 mg/700 ml solució (Casenglicol gel oral®, 16 sobres de 43,75 ml; 4 flascons de 175 ml; 4 sobres de 175 ml / 2.946,07 mg (Casenglicol polvo para solución oral®, 16 sobres de 43,75; 4 sobres de 175 ml) 2.950 mg (Solución evacuante Bohm®, 16 sobres)
Sèrum fisiològic al 0,9%	3.600 mg/1 litre 1.800 mg/500 ml

Productes complementaris/alternatius amb interaccions amb fàrmacs cardiovasculars

Les medecines complementàries han comportat l'aparició de nous productes complementaris o alternatius (PCA). La majoria d'aquests productes poden no disposar d'evidències d'eficàcia, poden no tenir suficients garanties de qualitat ni garanteixen, en moltes ocasions, els continguts i les quantitats estandarditzables dels productes que diuen que contenen. Aquests aspectes poden condicionar manca de garanties en la seva seguretat. Malgrat aquestes deficiències, es troben disponibles i són consumits per alguns pacients sense l'adequat assessorament per professionals sanitaris.

A la taula 5, es mostren aquells PCA amb interaccions amb fàrmacs cardiovasculars utilitzats en pacients amb IC.

Taula 5. Productes complementaris/alternatius (PCA) amb interaccions amb fàrmacs cardiovasculars utilitzats en pacients amb IC¹ (Taula modificada i adaptada)

PCA	ACO	Amiodarona	B-blocadors	BCC	Digoxina	IECA/BRA
Arç					X	
Aranja (pomelo)	X	X	X	X		X
Black cohosh (Cimicifuga racemosa) Rica en fitoesterols		X	X			X
Danshen (sàlvia)	X					
Ginseng	X					
Herba de Sant Joan (hipèric o pericó)	X	X	X	X	X	X
Te verd	X					

ACO: anticoagulants orals; PCA: productes complementaris/alternatius; BCC: blocadors dels canals del calci; BRA: blocadors dels receptors de l'angiotensina; IC: insuficiència cardíaca; IECA: inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina.

No és recomanable la utilització d'aquests productes per al tractament dels símptomes d'IC o la prevenció secundària d'esdeveniments cardiovasculars. És important evitar els productes amb interaccions significatives amb digoxina, vasodilatadors, β -blocadors, agents antiarrítmics i anticoagulants. Per a més informació, es pot consultar l'article [*Efectos de las plantas medicinales en los pacientes afectados de insuficiencia cardíaca.*](#)

Sumari i recomanacions

Si bé existeixen programes per augmentar la seguretat en el maneig d'aquests pacients com el Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PH-FAPC) i el Programa de conciliació de la medicació, abans esmentats, és imprescindible la pràctica d'una anamnesi farmacològica completa abans d'instaurar pautes terapèutiques. Aquesta ens permetrà discriminar entre fàrmacs essencials i opcionals no indispensables, facilitant discontinuar aquells que no siguin imprescindibles o que puguin estar contraindicats o presentin efectes indesitjables. És preferible discontinuar els medicaments causants d'efectes no desitjats o ajustar-ne la dosi que no pas afegir-ne de nous per tractar-los. L'educació dels pacients és un element imprescindible, així com la possibilitat de generar eines complexes per a la identificació de problemes.

A la taula 6, es fa un resum de recomanacions i consideracions per a la millora en la seguretat dels tractaments en pacients amb insuficiència cardíaca i es delimita la classe de recomanació i el seu nivell d'evidència.

Taula 6. Recomanacions per a la millora en la seguretat dels tractaments en pacients amb insuficiència cardíaca¹

	Classe recomanació	Nivell evidència
Anamnesi farmacològica completa		
Els professionals sanitaris han de realitzar una completa conciliació de la medicació en cada visita clínica i en cada admissió. Als pacients se'ls ha de preguntar específicament sobre els medicaments, dosi i freqüència d'ús de tots ells, incloent-hi medicaments de venda sense recepta i PCA. Si és possible, això s'ha de verificar amb la història clínica i, si cal, amb el prescriptor.	I	B
Considerar la possibilitat de generar i utilitzar eines complexes per a la identificació de problemes		
Tot i que no s'associa amb un millor resultat, pot considerar-se l'ús d'eines complexes per identificar els problemes dins de les pautes de medicació. ^{6,7,8}	Iib	C
Discriminar entre fàrmacs essencials i opcionals		
Abans de cada nova prescripció cal avaluar els possibles riscos i beneficis de cada medicació. El medicament ha de ser categoritzat com a essencial o opcional per a l'objectiu terapèutic, i cal intentar reduir o eliminar aquells sense un benefici clar.	I	C
Discontinuar els medicaments innecessaris o contraindicats		
Cal discontinuar els medicaments que no tenen una indicació clara o estan contraindicats.	Ila	C
Facilitar el compliment terapèutic		
Quan sigui possible i assequible, és raonable considerar una combinació de medicaments per reduir el nombre de medicaments d'administració diària o medicaments que es poden utilitzar per tractar més d'una condició.	Ila	C
No afegir nous medicaments per tractar els efectes secundaris		
Evitar la prescripció de nous medicaments per tractar els efectes secundaris. Pensar en una alternativa terapèutica adequada o fer un ajust acurat de la dosi per minimitzar-los.	Ila	C
Educació als pacients		
Pot ser beneficiós educar els pacients sobre els següents aspectes dels medicaments de venda lliure i PCA: la importància de comunicar-se amb el seu professional sanitari abans de prendre qualsevol medicament de venda lliure i PCA; evitar l'ús de medicaments de venda lliure i PCA amb eficàcia i seguretat incerta; i avaluar totes les etiquetes de medicaments de dispensació lliure i PCA en relació amb el contingut de sodi.	Ila	C
Establir la figura d'un "responsable" del pla de medicació		
És raonable establir un enfocament de la gestió de l'equip en el qual el professional sanitari encarregat del pacient actua com a "responsable" del seu pla de medicació i l'instrueix per notificar-li les peculiaritats del tractament cada vegada que un medicament es canvia o s'afegeix a la llista dels que ja prenien. Idealment, aquesta actuació s'hauria de fer abans que el producte es prescriuï o es dispensi.	Ila	C

PCA: Productes complementaris/alternatius.

Classe recomanació:³ **I** Cal o es recomana portar a terme el procediment.

Ila És raonable portar a terme el procediment.

Iib Es pot o pot ser raonable portar a terme el procediment.

Nivells d'evidència:³ **B** Dades disponibles derivades de limitats assajos clínics aleatoritzats o estudis no aleatoritzats avaluades en poblacions i subgrups limitats.

C Dades disponibles derivades d'opinions de consens o experts, estudis de casos o del nivell d'atenció estàndard i avaluacions en poblacions molt limitades.

Bibliografia

- Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, Spencer AP, Trupp RJ, Lindenfeld J; American Heart Association Clinical Pharmacology and Heart Failure and Transplantation Committees of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e32-69. doi: 10.1161/CIR.0000000000000426. Epub 2016 Jul 11.
- Montes-Santiago J, Arévalo Lorido JC, Cerqueiro González JM. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc)*. 2014;142 Suppl 1:3-8.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-e327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
- Woosley, RL, Heise, CW and Romero, KA, www.CredibleMeds.org, QTrugs List [accés: 2 d'abril de 2017], AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755.
- Tafreshi J, Hoang TM, Grigorian T, Pai AD, Tafreshi AR, Pai RG. Impact of iatrogenic, excessive, non-dietary sodium administration in patients with acute heart failure exacerbation on hospital length of stay. *Pharmacotherapy*. 2011;31:58-61.
- McDonald MV, Peng TR, Sridharan S, Foust JB, Kogan P, Pezzin LE, Feldman PH. Automating the medication regimen complexity index. *J Am Med Inform Assoc*. 2013; 20(3): 499-505.
- Cobretti MR, Page RL, 2nd, Linnebur SA, Deiningner KM, Ambardekar AV, Lindenfeld J, Aquilante CL. Medication regimen complexity in ambulatory older adults with heart failure. *Clin Interv Aging*. 2017; 12: 679-686.
- Abou-Karam N, Bradford C, Lor KB, Barnett M, Ha M, Rizos A. Medication regimen complexity and readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, pneumonia, and chronic obstructive pulmonary disease. *SAGE Open Med*. 2016; 4: 2050312116632426.

A un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

Nous informes i dictàmens

- Tramadol/dexketoprofèn (Enanplus®): tractament simptomàtic a curt termini del dolor agut de moderat a intens en pacients adults el dolor dels quals requereixi una combinació de tramadol i dexketoprofèn.

Seguretat en l'ús de medicaments

- Alertes de seguretat de fàrmacs. Newsletter 38 (setembre 2017). Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya.

Informació per als pacients

- Dispositius d'inhalació. Informació específica per a cada tipus de dispositiu d'inhalació amb els passos a seguir durant la inhalació, els errors freqüents associats al seu ús i les recomanacions generals. Canal Medicaments i Farmàcia.
- Tot el que us cal saber sobre la infecció per Helicobacter pylori. Què és? Quins símptomes pot produir? En quins casos cal diagnosticar-la i tractar-la? Canal Medicaments i Farmàcia.
- Teniu impotència i no sabeu què fer per superar-la? Informeu-vos de quins medicaments podeu prendre, com s'han d'utilitzar i quins altres tractaments us poden ajudar a millorar-la. Canal Medicaments i Farmàcia.

Altres

- Projecte europeu contra la resistència antimicrobiana i les infeccions associades amb l'assistència sanitària. Departament de Salut.

Data de redacció: **Juny 2017**

En el proper número: **Abordatge dels pacients amb teràpia antiarítmica**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Direcció: Josep Maria Argimon

Subdirecció: Joaquín Delgadillo

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, M. Àngels Parada, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Roser Martínez

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud

a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

