

## RIESGOS DE LOS MEDICAMENTOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

**Joan Costa i Pagès**

Médico y farmacólogo clínico

Miembro de la Comisión de Información Terapéutica. Servicio Catalán de la Salud

### Resumen

*La insuficiencia cardíaca (IC) supone el fracaso de la función de bomba del corazón y la repercusión deletérea en otros órganos. La prevalencia de la IC es importante en nuestro entorno sanitario y conlleva un gran número de ingresos, reingresos y gasto sanitario. Estos aspectos se agravan con el aumento de la supervivencia y de la edad de la población, y también con su vinculación a la morbimortalidad que conlleva. Se tabulan de forma resumida aquellos medicamentos que pueden desencadenar o exacerbar la IC y se documenta su asociación, ya sea por toxicidad o disfunción miocárdica, la magnitud de su acción, los posibles mecanismos implicados y la velocidad de aparición de la IC. También se categorizan en función del riesgo los fármacos que pueden prolongar el intervalo QT e inducir torsade de pointes en estos pacientes, de hecho más predispuestos. Se relacionan los fármacos que pueden presuponer un riesgo añadido de sobrecarga de sodio, y se dan los contenidos de este ión por presentación. Se delimitan algunos productos complementarios / alternativos que interaccionan con los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la patología cardiovascular. Finalmente, se listan algunas recomendaciones generales para minimizar la polimedicación y mejorar la seguridad en el ámbito terapéutico de estos pacientes.*

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca, reacciones adversas a medicamentos, interacciones.

### Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una situación clínica en la que el corazón es incapaz de suplir las demandas metabólicas del organismo. Esta patología implica el fracaso de la función de bomba del corazón y sus manifestaciones clínicas dependerán de la repercusión hemodinámica que se determina en otros órganos. En ocasiones la causa de la IC no se debe a una alteración contráctil del mismo corazón, sino a otras afecciones cardíacas como alteraciones valvulares (insuficiencia o estenosis), malformaciones congénitas o tumores e, incluso, arritmias rápidas, o también a otras causas no cardíacas como afecciones pericardíacas, anemia, alteraciones de la tiroides o ciertas hipovitaminosis.

Los fármacos pueden ser también un elemento desencadenante de IC o un factor de empeoramiento. En este BIT no dedicaremos la atención al tratamiento de esta patología, sino a describir el papel de aquellos fármacos que pueden justificar la aparición, persistencia o empeoramiento, y que es necesario conocer para poder prevenir y hacer frente a la IC, así como para facilitar y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

El tratamiento de la IC se asocia ya de por sí, en ocasiones, a un régimen de medicamentos de alta complejidad, en pacientes de edad avanzada y con un gran número de comorbilidades, y como consecuencia, a una multiplicidad, y a menudo dispar, de profesionales sanitarios, con lo cual la exposición a multitud

de fármacos, las posibles reiteraciones y los riesgos de interacciones entre ellos pueden ser críticos en el manejo de estos pacientes. En este sentido, el CatSalut ya ha instaurado programas para aumentar la seguridad en el manejo de estos pacientes como el *Programa de armonización farmacoterapéutica de medicamentos en el ámbito de la atención primaria y comunitaria (PHFAPC)* y el *Programa de conciliación de la medicación*.

La *American Heart Association* ha publicado un documento que recopila los medicamentos que pueden dar lugar o exacerbar la IC.<sup>1</sup> Por el interés del tema y su repercusión asistencial, se ha creído oportuno poner al alcance de los profesionales estos contenidos de una manera resumida. La información se ha intentado adecuar a las características del mercado y de nuestro entorno asistencial.

## Importancia de la insuficiencia cardíaca

En 2011 se estimaba que más de 1.300.000 personas en España sufrían IC. El número de ingresos hospitalarios anuales por IC suponían en el mismo año 115.895 con una estimación de un aumento progresivo de estas cifras hasta 150.000 en 2020. Aproximadamente el 2% de las visitas a urgencias están relacionadas con esta condición. Casi el 50% de los pacientes son mayores de 75 años y tienen múltiples comorbilidades. Las re-

admisiones son frecuentes. La mortalidad a 1 año es alrededor del 16% después del alta, pero está cerca de un 60% a los 10 años. Los costes totales anuales asociados son de aproximadamente 2.500 millones de euros. Según el *Heart Failure Pilot Registry* europeo, donde la mortalidad al año por IC aguda (que constituye el 37% de la presentación de IC) fue del 17,4% y por la IC crónica de un 7,2%. Cada año, más de 17.000 personas mueren de IC. Esta es la cuarta causa más frecuente de muerte en España. Las tasas de mortalidad se han reducido, pero, debido a la edad más avanzada en el momento del ingreso, además de las múltiples comorbilidades asociadas, la mortalidad hospitalaria se ha mantenido prácticamente sin cambios durante los últimos 12 años y es casi de un 10%.<sup>2</sup>

## Fármacos que pueden dar lugar o exacerbar la insuficiencia cardíaca

En la tabla 1, se reflejan aquellos medicamentos que pueden exacerbar la IC y se documenta su afectación, ya sea asociada a la toxicidad o disfunción miocárdica, la magnitud de su inducción o precipitación, el nivel de evidencia para la inducción o precipitación, los posibles mecanismos implicados y la velocidad de aparición.

**Tabla 1. Fármacos que pueden dar lugar o exacerbar la insuficiencia cardíaca**<sup>1</sup> (Tabla modificada y adaptada)

Fármaco o clase terapéutica	Asociación con la IC	Magnitud de la inducción o precipitación de la IC *	Nivel de evidencia para la inducción o precipitación de IC **	Posible mecanismo	Aparición ***	Comentarios
<b>Analgésicos y antiinflamatorios</b>						
AINE (inhibidores no selectivos de la COX)	DMS	Grande	B	Inhibición de prostaglandinas, retención sodio y agua, ↑resistencia vascular sistémica y respuesta inadecuada a los diuréticos	Inmediata	
COX-2 (inhibidores selectivos de la COX)	DMS	Grande	B			
<b>Anestésicos</b>						
<b>Inhalados o volátiles</b>						
Desflurano	DMS	Grande	B	Depresión miocárdica, vasodilatación periférica, ↓actividad simpática	Inmediata	La inducción única por sí sola no se utiliza generalmente debido a la inestabilidad hemodinámica y a la irritación de las vías respiratorias en pacientes con IC
Isoflurano	DMS	Grande	B			
Sevoflurano	DMS	Grande	B			
<b>Intravenosos</b>						
Dexmedetomidina	DMS	Moderada	B	Agonista $\alpha_2$ -adrenérgico	Inmediata	
Etomidato	DMS	Moderada	B	Supresión de la función suprarrenal		No se utiliza generalmente para el mantenimiento de la anestesia
Ketamina	DMS	Grande	B	Inotropismo negativo		
Propofol	DMS	Moderada	B	Inotropismo negativo, vasodilatación		
<b>Antiarrítmicos</b>						
<b>Clase I</b>						
Disopiramida	DMS	Grande	B	Inotropismo negativo, efectos proarrítmicos	Inmediata a intermedia	
Flecainida	DMS	Grande	B			
<b>Clase III</b>						
Dronedarona	DMS	Grande	A	Inotropismo negativo	Inmediata a intermedia	
Sotalol	DMS	Grande	B	Propiedades proarrítmicas, $\beta$ -bloqueo		

**Tabla 1 (Continuación)**

Fármaco o clase terapéutica	Asociación con la IC	Magnitud de la inducción o precipitación de la IC *	Nivel de evidencia para la inducción o precipitación de IC **	Posible mecanismo	Aparición ***	Comentarios
<b>Antidiabéticos</b>						
Alogliptina	DMS	Grande	B	Desconocido	Intermedia a retrasada	Puede ser un efecto de clase
Metformina	DMS	Grande	C	Aumento del metabolismo anaeróbico y + acidosis láctica	Inmediata a retardada (dependiendo de las fluctuaciones de la función renal)	
Pioglitazona	DMS	Grande	A	Posible bloqueo de los canales del calcio	Intermedia	Puede ser reversible con la interrupción; contraindicada en pacientes con IC sintomática
Saxagliptina	DMS	Grande	B	Desconocido	Intermedia a retrasada	Puede ser un efecto de clase
Sitagliptina	DMS	Grande	B	Desconocido	Intermedia a retrasada	Puede ser un efecto de clase
Descripto un aumento de riesgo de hospitalización por IC en pacientes con diabetes tipo 2 y antecedentes previos de IC ****						
<b>Antifúngicos</b>						
Anfotericina B	TMD	Grande y moderada	C	Desconocido	Intermedia	Reversible con la interrupción con mejora en la FEVI
Itraconazol	DMS	Grande	C	Inotropismo negativo	Inmediata a intermedia	Contraindicada para tratar onicomicosis; Hay que considerarlo sólo en caso de infecciones fúngicas que amenacen la vida; reversible con la interrupción
<b>Antihipertensivos</b>						
<b>Adrenérgicos <math>\alpha_1</math> (de acción central)</b>						
Moxonidina	DMS	Grande	B	Posible reducción actividad simpática	Intermedia	
<b>Bloqueadores <math>\alpha_1</math></b>						
Doxazosina	DMS	Moderada	B	Estimulación de los receptores $\beta_1$ con $\uparrow$ en renina y en aldosterona	Intermedia a retardada	
<b>Bloqueadores canales del calcio</b>						
Diltiazem	DMS	Grande	B	Inotropismo negativo	Inmediata a intermedia	
Nifedipino	DMS	Moderada	C			
Verapamil	DMS	Grande	B			
<b>Vasodilatadores periféricos</b>						
Minoxidil	DMS	Moderada	C	Desconocido	Intermedia	
<b>Antineoplásicos</b>						
<b>Alquilantes</b>						
Ciclofosfamida	TMD / DMS	Grande y moderada	B	Estrés oxidativo	Inmediata	Puede ser reversible; se resuelve generalmente en 3-4 semanas
Ifosfamida	TMD / DMS	/	B	Estrés oxidativo		
Mitomicina	TMD / DMS	Moderada	C	Estrés oxidativo	Intermedia	Puede ser reversible; tiene lugar generalmente después de una media de 3 ciclos a dosis $>30$ mg/m <sup>2</sup>
<b>Antimetabolitos</b>						
Capecitabina	TMD / DMS	Grande y moderada	C	Desconocido, posible vasoespasma coronario	Inmediata	Puede ser reversible; se resuelve en semanas
Fluorouracilo	TMD / DMS	/	B			
<b>Antraciclinas</b>						
Daunorubicina	TMD / DMS	Grande	A	Estrés oxidativo prolongado provocado por el metabolito alcohólico secundario	Inmediata (raro), intermedia y retardada	Irreversible, el riesgo aumenta con el aumento de la dosis acumulativa; la cardiotoxicidad aparece como IC progresiva
Doxorubicina	TMD / DMS	/	A			
Epirubicina	TMD / DMS	/	A		La aparición temprana (dentro del primer año) y la tardía (después del primer año)	Puede ocurrir más de 20 años después de finalizar la terapia
Idarubicina	TMD / DMS	/	A			
Mitoxantrona	TMD / DMS	/	A			

**Tabla 1 (Continuación)**

Fármaco o clase terapéutica	Asociación con la IC	Magnitud de la inducción o precipitación de la IC *	Nivel de evidencia para la inducción o precipitación de IC **	Possible mecanismo	Aparición ***	Comentarios
<b>Taxanos</b>						
Docetaxel	TMD / DMS	Moderada	B	Potenciación antraciclinas	Intermedia	Es necesario distanciar la administración del taxano de la antraciclina
Paclitaxel	TMD / DMS	Moderada	B	Potenciación antraciclinas	Intermedia	Es necesario distanciar la administración del taxano de la antraciclina
<b>Terapias dirigidas (biológicos)</b>						
Bevacizumab	TMD / DMS	Grande y moderada	A	(VEGF)-A	Intermedia	Puede ser reversible; asociado a HTA significativa
Imatinib	TMD / DMS	Moderada	B	Abl, PDGFR, c-kit	Intermedia	Rara; puede ser asociada con el empeoramiento del edema
Interferón	TMD / DMS	Grande y moderada	C	Desconocido	Inmediata	Puede ser reversible con la interrupción
Lapatinib	TMD / DMS	Grande y moderada	A	Erb-B2	Intermedia	Puede ser reversible
Pertuzumab	TMD / DMS	Grande y moderada	C	Erb-B2, citotoxicidad dependiente del anticuerpo	Intermedia	Puede ser reversible
Sorafenib	DMS	Leve	B	VEGFR, PDGFR	Intermedia	Asociado a HTA significativa
Sunitinib	TMD / DMS	Grande	B	VEGFR, PDGFR, Flt-3, c-kit, AMP quinasa	Intermedia	Puede ser reversible; asociado a HTA significativa
Trastuzumab	TMD / DMS	Grande y moderada	A	Erb-B2, citotoxicidad dependiente del anticuerpo	Intermedia	Puede ser reversible al detener temporalmente el tratamiento o instaurar tratamiento para la IC
<b>Terapias varias</b>						
Lenalidomida	TMD / DMS	Grande	C	Miocarditis por hipersensibilidad	Inmediata	Rara
Talidomida	DMS	Leve	C	Desconocido	Desconocido	Puede ser asociada con el empeoramiento del edema, pero también un tratamiento potencial para pacientes con mieloma múltiple en ≥ 65 años o no elegibles para quimioterapia (p. ej.: con comorbilidades como factores de riesgo cardíaco)
<b>Hematológicos (fármacos)</b>						
Anagrelida	TMD	Grande	A	Possible inhibición de la fosfodiesterasa IV	Inmediata a retardada	
Cilostazol	DMS	Grande	A	Arritmias por inhibición fosfodiesterasa III	Desconocido	Contraindicado en pacientes con IC
<b>Neurológicos y psiquiátricos (fármacos)</b>						
<b>Antidepresivos</b>						
Antidepresivos Tricíclicos	DMS	Moderada	C	Inotropismo negativo; propiedades proarrítmicas	Inmediata a retrasada	Reversible con la interrupción
Citalopram	DMS	Grande	A	Prolongación QT dosis dependiente	Intermedia	Contraindicado en pacientes con IC descompensada; no sobrepasar 40 mg/día
Escitalopram	DMS	Grande	A	Prolongación QT dosis dependiente	Intermedia	Contraindicado en pacientes con IC descompensada; contraindicado en pacientes con antecedentes de prolongación de QT
<b>Antiepilépticos</b>						
Carbamazepina	DMS	Grande	C	Inotropismo y cronotropismo negativo; deprime la fase 2 de la repolarización; suprime el automatismo del nodo sinusal y la conducción AV	Inmediata (con sobredosis) a intermedia	
Pregabalina	DMS	Moderada a Leve	C	Bloqueo de los canales del calcio tipo L	Inmediata a intermedia	
<b>Antimaniacos</b>						
Litio	TMD	Grande	C	Degeneración miofibrilar directa, estimulación adrenérgica, interferencia con el influjo del ión calcio	Intermedia a retrasada	Reversible con la interrupción
<b>Antimigrañosos</b>						
Ergotamina	TMD	Grande	C	El exceso de actividad serotoninérgica da lugar a afectación valvular	Retrasada	Puede no ser reversible con la interrupción

**Tabla 1 (Continuación)**

Fármaco o clase terapéutica	Asociación con la IC	Magnitud de la inducción o precipitación de la IC *	Nivel de evidencia para la inducción o precipitación de IC **	Posible mecanismo	Aparición ***	Comentarios
<b>Antiparkinsonianos</b>						
Bromocriptina	TMD	Grande	B	El exceso de actividad serotoninérgica da lugar a Afectación valvular	Intermedia a retardada	
Pramipexol	TMD	Grande	A	Desconocido		
<b>Antipsicóticos</b>						
Clozapina	TMD	Grande	C	Reacción de hipersensibilidad mediada por IgE; bloqueo canales del calcio	Intermedia a retardada	
<b>Estimulantes</b>						
Lisdexamfetamina Metilfenidato	TMD	Grande (con sobredosis) y leve	B	Actividad agonista periférica $\alpha$ y $\beta$	Desconocido	
<b>Oftalmológicos (fármacos)</b>						
Bloqueadores $\beta$ tópicos	DMS	Grande	C	Inotropismo negativo	Inmediata a intermedia	Considerar disminuir la dosis o interrumpir, reversible con la interrupción
Colinérgicos tópicos	DMS	Leve	C	Desconocido	Inmediata a intermedia	
<b>Neumológicos (fármacos)</b>						
Bosentan	DMS	Grande	A	Desconocido	Retrasada	
Epoprostenol	DMS	Grande	A	Desconocido	Inmediata	Contraindicado con IC
<b>Reumatológicos (fármacos)</b>						
<b>Antipalúdicos</b>						
Cloroquina	TMD / DMS	Grande	C	Inhibidor de las enzimas lisosómicas intracelulares	Intermedia a retardada	Manifestado con exposiciones a largo plazo y altas dosis; puede ser reversible; si se detecta, considerar la biopsia endomiocárdica con examen con microscopía electrónica
Hidroxicloroquina	TMD / DMS	Grande	C			
<b>Terapias dirigidas (biológicas)</b>						
Inhibidores del TNF- $\alpha$	TMD / DMS	Grande	A	Mediada por citoquinas	Intermedia	Evitar el uso de infliximab en pacientes con IC de moderada a grave; no administrar dosis que excedan los 5 mg/kg
<b>Urológicos (fármacos)</b>						
<b>Bloqueadores <math>\alpha_1</math></b>						
Doxazosina	DMS	Moderada	C	Estimulación de los receptores $\beta$ , con aumentos en renina y aldosterona	Retrasada	
Prazosina	DMS	Moderada	C	Retrasada		
Tamsulosina	DMS	Moderada	C	Retrasada		
Terazosina	DMS	Moderada	C	Retrasada		

\* **Magnitud de la inducción o precipitación de la IC:**

**Grande** = Efectos que amenazan la vida o condicionan la hospitalización o la visita a urgencias.

**Moderada** = Efectos que pueden condicionar una visita clínica adicional, el cambio en la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), cambio en la función cardíaca o empeoramiento de la enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, dislipemia y síndrome metabólico) o efectos que den lugar a síntomas que requieren un cambio permanente en el régimen terapéutico a largo plazo.

**Leve** = Efectos que den lugar a un aumento transitorio de la evaluación/vigilancia del paciente o efectos que conducen a síntomas que requieren un cambio de medicación transitoria.

\*\* **Niveles de evidencia**<sup>3</sup>: **A** = Datos disponibles derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis sobre la utilidad/eficacia evaluada en muchas poblaciones y subgrupos.

**B** = Datos disponibles derivados de limitados ensayos clínicos aleatorizados o estudios no aleatorizados evaluados en poblaciones y subgrupos limitados.

**C** = Datos disponibles derivados de opiniones de consenso o expertos, estudios de casos o del nivel de atención estándar y evaluaciones en poblaciones muy limitadas.

\*\*\* **Aparición:**

**Inmediata** = El efecto se demuestra la primera semana de la administración del fármaco.

**Intermedia** = El efecto se demuestra en cuestión de semanas a meses de la administración del fármaco.

**Retrasada** = El efecto se demuestra en  $\geq 1$  año de la administración del fármaco.

\*\*\*\* 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.

**Abreviaturas:**

**Abi** = oncogén viral de la leucemia murina Abelson; **AINE** = antiinflamatorios no esteroideos; **AV** = auriculoventricular; **c-kit** = vía de la tirosina quinasa; **COX** = ciclooxigenasa; **DMS** = exacerba la disfunción miocárdica subyacente; **Erb-B2** = receptor de la tirosina quinasa 2; **Fit-3** = formas similares a la tirosina quinasa 3; **FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda; **HTA** = hipertensión arterial; **IC** = insuficiencia cardíaca; **IgE** = inmunoglobulina E; **PD** = fosfodiesterasa; **PDGFR** = receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas; **QT** = intervalo QT; **TMD** = da lugar a toxicidad miocárdica directa; **(VEGF)-A** = ligando del factor de crecimiento del endotelio vascular; **VEGFR** = receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

# Fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y provocar torsade de pointes

La IC es un factor de riesgo de torsade de pointes (TdP) debido a la prolongación frecuente del intervalo QT y de la hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por los diuréticos. *CredibleMeds* es un programa del Centro de Arizona para la Educación e Investigación de la Terapéutica, que mantiene una lista basada en la evidencia de los posibles medicamentos que prolongan el QT estratificados según su riesgo de TdP (riesgo posible, condicional y evitable). La tabla 2 resume estos medicamentos y sus efectos.<sup>4</sup>

**Tabla 2. Fármacos y/o sustancias que pueden prolongar el intervalo QT y provocar torsade de pointes (TdP) categorizados por riesgo** <sup>1 (Tabla modificada y adaptada)</sup>

(Se recomienda antes de tomar decisiones clínicas consultar sobre el uso seguro de estos fármacos en la lista en línea *CredibleMeds*: <https://www.crediblemeds.org>)<sup>4</sup>

Fármacos y/o sustancias que prolongan el QT y que están claramente asociados a TdP, incluso cuando se toman según las recomendaciones.

Amiodarona, anagrelida, azitromicina, cilostazol, ciprofloxacino, citalopram, claritromicina, cloroquina, clorpromazina, cocaína, disopiramida, domperidona, donepezilo, dronedarona, droperidol, eritromicina, escitalopram, flecainida, fluconazol, haloperidol, levofloxacino, levomepromazina, metadona, moxifloxacina, ondansetrón, oxaliplatino, pentamidina, pimozida, procainamida, propofol, quinidina, sevoflurano, sotalol, sulpirida, trióxido de arsénico, vandetanib.

Fármacos que pueden dar lugar a prolongación del QT pero en la actualidad no tienen evidencia de un riesgo de TdP cuando se toman según las recomendaciones.

Alfuzosina, apomorfina, aripiprazol, asenapina, atazanavir, atomoxetina, bedaquilina, bortezumib, bosutinib, ceritinib, clomipramina, clozapina, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, degarelix, dexmedetomidina, dihidroartemisinina + piperacuina, eribulina, famotidina, fingolimod, foscarnet, granisetron, imipramina, lapatinib, lenvatinib, leuprolida, litio, mifepristona, mirabegron, mirtazapina, nicardipino, nilotinib, norfloxacino, nortriptilina, ofloxacino, olanzapina, osimertinib, oxitocina, paliperidona, panobinostat, pazopanib, prometazina, ranolazina, rilpivirina, risperidona, roxitromicina, saquinavir, sertindole, sorafenib, sunitinib, tacrolimus, tamoxifeno, telitromicina, tolterodina, toremifeno, vardenafilo, vemurafenib, venlafaxina.

Fármacos con riesgo asociado a TdP pero sólo condicionado a ciertas circunstancias en su uso (p. ej.: dosis excesiva, en pacientes con hipopotasemia o cuando se administran con otros fármacos que interactúen) o en condiciones que faciliten o induzcan TdP (p. ej.: inhibición del metabolismo de un fármaco que prolongue el QT o que causen alteraciones electrolíticas que induzcan TdP).

Amantadina, amisulprida, amitriptilina, difenhidramina, doxepina, fluoxetina, furosemida, galantamina, hidroclorotiazida, hidroxiclороquina, hidroxicina, indapamida, itraconazol, ivabradina, ketoconazol, metoclopramida, metronidazol, pantoprazol, paroxetina, posaconazol, quetiapina, ritonavir, sertralina, solifenacina, torasemida, trazodona, voriconazol, ziprasidona.

Fármacos a evitar en el QT largo congénito.

Los fármacos citados a continuación presentan un riesgo especial de TdP en pacientes con un síndrome de QT largo congénito e incluyen los de las categorías anteriores más fármacos adicionales que no prolongan el intervalo QT pero que presentan un riesgo especial debido a su acción similar a la adrenalina.

Alfuzosina, amantadina, amiodarona, amisulprida, amitriptilina, anagrelida, apomorfina, aripiprazol, asenapina, atazanavir, atomoxetina, azitromicina, bedaquilina, bortezumib, ceritinib, cilostazol, ciprofloxacino, citalopram, claritromicina, clomipramina, cloroquina, clorpromazina, clozapina, cocaína, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, degarelix, dexamfetamina, dexmedetomidina, difenhidramina, dihidroartemisinina + piperacuina, disopiramida, dobutamina, domperidona, donepezilo, dopamina, doxepina, dronedarona, droperidol, efedrina, epinefrina, eribulina, eritromicina, escitalopram, famotidina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fingolimod, flecainida, fluconazol, fluoxetina, formoterol, foscarnet, furosemida, galantamina, granisetron, haloperidol, hidroclorotiazida, hidroxiclороquina, hidroxicina, imipramina, indapamida, isoproterenol, itraconazol, ivabradina, ketoconazol, lapatinib, lenvatinib, leuprolida, levomepromazina, lisdexamfetamina, litio, metadona, metilfenidato, metoclopramida, metronidazol, midodrina, mifepristona, mirabegron, mirtazapina, moxifloxacino, nicardipino, nilotinib, norepinefrina, norfloxacino, nortriptilina, ofloxacino, olanzapina, ondansetrón, osimertinib, oxaliplatino, oxitocina, paliperidona, panobinostat, pantoprazol, paroxetina, pazopanib, pentamidina, pimozida, posaconazol, procainamida, prometazina, propofol, pseudoefedrina, quetiapina, quinidina, ranolazina, rilpivirina, risperidona, ritodrina, ritonavir, roxitromicina, salbutamol, salmeterol, saquinavir, sertindole, sertralina, sevoflurano, solifenacina, sorafenib, sotalol, sulpirida, sunitinib, tacrolimus, tamoxifeno, telavancina, telitromicina, terbutalina, tolterodina, toremifeno, trazodona, trimetoprim-sulfametoxazol, trióxido de arsénico, vandetanib, vardenafilo, vemurafenib, venlafaxina, voriconazol, ziprasidona.

## Fármacos que causan toxicidad miocárdica directa

En la tabla 3, se encuentran aquellos fármacos que causan toxicidad miocárdica directa agrupados por clase terapéutica.

**Tabla 3. Fármacos autorizados que causan toxicidad miocárdica directa agrupados por clase terapéutica**<sup>1</sup> (Tabla modificada y adaptada)

Anticancerosos	Alquilantes	Ciclofosfamida, ifosfamida, mitomicina
	Antimetabolitos	Capecitabina, fluorouracilo
	Antraciclinas	Daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona
	Taxanos	Docetaxel, paclitaxel
	Otros	Lenalidomida
Antifúngicos		Amfotericina B
Antimaniacos		Litio
Antimigrañosos		Ergotamina
Antipalúdicos		Cloroquina, hidroxiclороquina
Antiparkinsonianos		Bromocriptina
Antipsicóticos		Clozapina
Estimulantes		Todos los fármacos de esta clase (p. ej.: dextroamfetamina, metilfenidato, pseudoefedrina)
Hematológicos		Anagrelida
Inmunosupresores		Todos los inhibidores TNF- $\alpha$ (p. ej.: certolizumab, golimumab, infliximab, etanercept, adalimumab)
Oncohematológicos		Bevacizumab, imatinib, interferón, interleuquina-2, lapatinib, pertuzumab, sorafenib, sunitinib, trastuzumab

## Medicamentos con contenido de sodio elevado

La restricción en la ingesta de sodio es una recomendación usual para los pacientes con IC. Se hacen advertencias en relación a la restricción de sodio en la dieta, pero puede no tenerse en cuenta la evaluación de las fuentes no dietéticas. No sólo el suero fisiológico es a menudo un vehículo común para la administración de medicamentos por vía intravenosa, sino que también muchos medicamentos pueden representar una aportación adicional de sodio. Estudios retrospectivos efectuados en unidades de cuidados intensivos por exacerbación de la IC aguda, han encontrado que la media de carga de sodio no dietético era de 4,0 g/día. Una media de 1,2 g/día de sodio no dietético se correlacionaba con estancias hospitalarias de hasta 5 días, mientras que un promedio de 2,6 g/día comportaba estancias de hasta 10 días.<sup>5</sup> La tabla 4 contiene algunos medicamentos con contenido de sodio elevado que podrían ser utilizados bien por vía oral o intravenosa y representar un riesgo en pacientes con IC. Para más información, se puede consultar el documento de *Pautas para la armonización del tratamiento farmacológico de la enfermedad renal crónica*.

**Tabla 4. Medicamentos registrados con contenido de sodio elevado que pueden representar un riesgo adicional en pacientes con IC**<sup>1</sup> (Tabla modificada y adaptada). Datos de contenido de sodio que provienen de fichas técnicas de los productos. Centro de Información en Línea de Medicamentos de la

AEMPS - CIMA. Acceso: 05/02/2017).

Medicamento	Contenido de sodio en mg por unidad
Alendronato (comprimidos efervescentes)	602,54 mg de sodio/comprimido efervescente
Amoxicilina-ácido clavulánico	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 (inyectable)	101,5 mg/500 mg vial
Ceftriaxona	83 mg/1 g ceftriaxona
Metronidazole (perfusión inyectable)	340 mg/1.500 mg vial (Flagyl®) 340 mg/500 mg vial (Flagyl®) 326 mg/500 mg (Metronidazol GES®, bolsas 500 i 1.500 mg; Metronidazol Pharma Internacional®, vial 500 mg; Metronidazol Serraclinics®, vial 500 mg) 362 mg/500 mg (Metronidazol Normon®, bolsas 500 y 1.500 mg)
Piperacilina-tazobactam	108 mg/2 g-0,25 g 216 mg/4 g-0,50 g
Polietilenglicol (solución)	2.893,86 mg/700 ml solución (Casenglicol gel oral®, 16 sobres de 43,75 ml; 4 frascos 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)
Suero fisiológico al 0,9%	3.600 mg/1 litro 1.800 mg/500 ml

## Productos complementarios/alternativos con interacciones con fármacos cardiovasculares

Las medicinas complementarias han supuesto la aparición de nuevos productos complementarios o alternativos (PCA). La mayoría de estos productos pueden no disponer de evidencia de eficacia, pueden no tener suficientes garantías de calidad, ni garantizan en muchas ocasiones, el contenido y las cantidades estandarizables de los productos que mencionan contener. Estos aspectos pueden condicionar la falta de garantías en su seguridad. A pesar de estas deficiencias, se encuentran disponibles y son consumidos por algunos pacientes sin el adecuado asesoramiento por profesionales sanitarios.

En la tabla 5, se muestran aquellos PCA con interacciones con fármacos cardiovasculares utilizados en pacientes con IC.

**Tabla 5. Productos complementarios / alternativos (PCA) con interacciones con fármacos cardiovasculares utilizados en pacientes con IC<sup>1</sup> (Tabla modificada y adaptada)**

PCA	ACO	Amiodarona	B-bloqueantes	BCC	Digoxina	IECA/BRA
Espino					X	
Pomelo	X	X	X	X		X
Black cohosh (Cimicifuga racemosa) Rica en fitoesteroles		X	X			X
Danshen (salvia)	X					
Ginseng	X					
Hierba de San Juan (hipérico o arqueta)	X	X	X	X	X	X
Té verde	X					

ACO: anticoagulantes orales; PCA: productos complementarios / alternativos; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; BRA: bloqueantes de los receptores de la angiotensina; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

No es recomendable la utilización de estos productos para el tratamiento de los síntomas de IC o la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. Es importante evitar los productos con interacciones significativas con digoxina, vasodilatadores,  $\beta$ -bloqueantes, agentes antiarrítmicos y anticoagulantes. Para más información, se puede consultar el artículo [\*Efectos de las plantas medicinales en los pacientes afectados de insuficiencia cardíaca.\*](#)

## Sumario y recomendaciones

*Si bien existen programas para aumentar la seguridad en el manejo de estos pacientes como el Programa de armonización farmacoterapéutica de medicamentos en el ámbito de la atención primaria y comunitaria (PH-FAPC) y el Programa de conciliación de la medicación, antes mencionados, es imprescindible la práctica de una anamnesis farmacológica completa antes de instaurar pautas terapéuticas. Esta nos permitirá discriminar entre fármacos esenciales y opcionales no indispensables, facilitando discontinuar aquellos que no sean imprescindibles o que puedan estar contraindicados o presenten efectos indeseables. Es preferible discontinuar los medicamentos causantes de efectos no deseados o ajustar su dosis en vez de añadir otros nuevos para tratarlos. La educación de los pacientes es un elemento imprescindible, así como la posibilidad de generar herramientas complejas para la identificación de problemas.*

*En la tabla 6, se resumen las recomendaciones y consideraciones para la mejora en la seguridad de los tratamientos en pacientes con insuficiencia cardíaca y se delimita la clase de recomendación y su nivel de evidencia.*



**Tabla 6. Recomendaciones para la mejora en la seguridad de los tratamientos en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>1</sup>**

	Clase Recomendación	Nivel evidencia
<b>Anamnesis farmacológica completa</b>		
Los profesionales sanitarios deben realizar una completa conciliación de la medicación en cada visita clínica y en cada admisión. A los pacientes se les debe preguntar específicamente sobre los medicamentos, dosis y frecuencia de uso de todos ellos, incluyendo medicamentos de venta sin receta y PCA. Si es posible, esto se debe verificar con la historia clínica y, si es necesario, con el prescriptor.	I	B
<b>Considerar la posibilidad de generar y utilizar herramientas complejas para la identificación de problemas.</b>		
Aunque no se asocia con un mejor resultado, puede considerarse el uso de herramientas complejas para identificar los problemas dentro de las pautas de medicación. <sup>6,7,8</sup>	IIb	C
<b>Discriminar entre fármacos esenciales y opcionales.</b>		
Antes de cada nueva prescripción hay que evaluar los posibles riesgos y beneficios de cada medicación. El medicamento debe ser categorizado como esencial u opcional para el objetivo terapéutico, y hay que intentar reducir o eliminar aquellos sin un beneficio claro.	I	C
<b>Discontinuar los medicamentos innecesarios o contraindicados.</b>		
Hay que discontinuar los medicamentos que no tienen una indicación clara o están contraindicados.	IIa	C
<b>Facilitar el cumplimiento terapéutico.</b>		
Cuando sea posible y asequible, es razonable considerar una combinación de medicamentos para reducir el número de medicamentos de administración diaria o medicamentos que se pueden utilizar para tratar más de una condición.	IIa	C
<b>No añadir nuevos medicamentos para tratar los efectos secundarios.</b>		
Evitar la prescripción de nuevos medicamentos para tratar los efectos secundarios. Pensar en una alternativa terapéutica adecuada o hacer un ajuste cuidadoso de la dosis para minimizarlos.	IIa	C
<b>Educación a los pacientes.</b>		
Puede ser beneficioso educar a los pacientes sobre los siguientes aspectos de los medicamentos de venta libre y PCA: la importancia de comunicarse con su profesional sanitario antes de tomar cualquier medicamento de venta libre y PCA; evitar el uso de medicamentos de venta libre y PCA con eficacia y seguridad incierta; y evaluar todas las etiquetas de medicamentos de dispensación libre y PCA en relación con el contenido de sodio.	IIa	C
<b>Establecer la figura de un "responsable" del plan de medicación.</b>		
Es razonable establecer un enfoque de la gestión del equipo en el que el profesional sanitario encargado del paciente actúa como "responsable" de su plan de medicación y le instruye para notificarle las peculiaridades del tratamiento cada vez que un medicamento se cambia o se añade a la lista de los que ya tomaba. Idealmente, esta actuación se debería hacer antes de que el producto se prescriba o se dispense.	IIa	C

**PCA:** Productos complementarios / alternativos.

**Clase recomendación:<sup>3</sup> I** Hay o se recomienda llevar a cabo el procedimiento.

**IIa** Es razonable llevar a cabo el procedimiento.

**IIb** Es posible o puede ser razonable llevar a cabo el procedimiento.

**Niveles de evidencia:<sup>3</sup> B** Datos disponibles derivados de limitados ensayos clínicos aleatorizados o estudios no aleatorizados evaluados en poblaciones y subgrupos limitados.

**C** Datos disponibles derivados de opiniones de consenso o expertos, estudios de casos o del nivel de atención estándar y evaluaciones en poblaciones muy limitadas.

## Bibliografía

- Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM et al. 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 et al. 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, QTdrugs List [acceso: 2 de 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, nondietary 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, Deiner 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.

## En un clic...

### Armonización farmacoterapéutica

#### Nuevos informes y dictámenes

- Tramadol / dexketoprofeno (Enanplus®): tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos que requieran una combinación de tramadol y dexketoprofeno.

#### Seguridad en el uso de medicamentos

- Alertas de seguridad de fármacos. Newsletter 38 (septiembre 2017). Centro de Información de Medicamentos de Cataluña.

#### Información para los pacientes

- Dispositivos de inhalación. Información específica para cada tipo de dispositivo de inhalación con los pasos a seguir durante la inhalación, los errores frecuentes asociados a su uso y las recomendaciones generales. Canal Medicamentos y Farmacia.
- Todo lo que necesita saber sobre la infección por Helicobacter pylori. Qué es? Qué síntomas puede producir? En qué casos hay que diagnosticarla y tratarla? Canal Medicamentos y Farmacia.
- Tiene impotencia y no sabe qué hacer para superarla? Descubre qué medicamentos puede tomar, como se deben utilizar y qué otros tratamientos pueden ayudarle a mejorarla. Canal Medicamentos y Farmacia.

#### Otros

- Proyecto europeo contra la resistencia antimicrobiana y las infecciones asociadas con la asistencia sanitaria. Departamento de Salud.

Fecha de redacción: **Junio 2017**

En el próximo número: **Abordaje de los pacientes con terapia antiarrítmica**

#### 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 Madrdejós, 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/butllet-i-d-informacio-terapeutica-bit/>

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

