



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Patient safety: prescription of drugs that prolong the QT interval

Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT

María Jesús Hernández-Arroyo¹, Alfonso Díaz-Madero¹ and David Menacho-Miguel²

¹Pharmacy Department, Primary Care Management of Zamora, Zamora. ²Community Pharmacy, Salamanca. Spain.

Abstract

Objective: to determine the prescription of drugs with known risk to prolong the QT interval in a Healthcare Area, to provide information to those physicians responsible about the risk factors associated with its development, and to improve patient safety.

Methods: a descriptive cross-sectional observational study of prevalence. A total of 4,964 patients from a Healthcare Area treated in one month with drugs with known risk were included in the study. Risk drugs, interactions and predisposing factors were identified. Physicians were provided with the list of patients with drugs with known risk, recommendations, and a questionnaire to know more risk factors, utility and clinical attitude. A descriptive statistical analysis was conducted.

Results: of the total number of patients in the Area, 3.2% were treated with drugs with known risk. 64.0% were women, 57.5% were older than 65 years and 39.6% had drug interactions. The mean number of risk factors per patient was 1.78 (CI 95%: 1.74-1.81). Antidepressants (41.2%) and antibiotics (40.4%) were the most commonly prescribed drugs with known risk. 25.4% of the physicians returned the questionnaire and reported the clinical attitude in 1,073 patients: the drug with known risk was withdrawn in 289, the dose was reduced in 113, and an electrocardiogram was performed in 398. Physicians identified other risk factors: heart disease (17.9%) and hypo/hyperthyroidism (8.8%).

Conclusions: the detected prevalence of prescription of drugs that prolong the QT interval is relevant, considering that the patients also had other risk factors. Their identification can improve the quality of care and patient safety.

KEYWORDS

QT interval prolongation; Torsade de pointes; Drug interactions; Pharmaceutical intervention; Patient safety

Resumen

Objetivo: conocer la prescripción de fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT en un área de salud, informar a los médicos responsables de los factores de riesgo asociados a su aparición y mejorar la seguridad del paciente.

Métodos: estudio descriptivo transversal y observacional de prevalencia. Se incluyeron 4.964 pacientes de un área de salud en tratamiento con fármacos con riesgo conocido en un mes. Se identificaron fármacos de riesgo, interacciones y factores predisponentes. Se proporcionó a cada médico los pacientes con fármacos con riesgo conocido, las recomendaciones y la encuesta para conocer más factores de riesgo, su utilidad y su actitud clínica. Se realizó un análisis estadístico descriptivo.

Resultados: el 3,2% de los pacientes del área estaban tratados con fármacos con riesgo conocido. El 64,0% eran mujeres, 57,5% mayores de 65 años, y el 39,6% presentaban interacciones. El número medio de factores de riesgo por paciente fue 1,78. Los fármacos con riesgo conocido más frecuentes fueron antidepresivos (41,2%) y antibióticos (40,4%). El 25,4% de los médicos devolvió la encuesta informando de la actitud clínica en 1.073 pacientes: se retiró el fármaco con riesgo conocido en 289, se redujo la dosis en 113 y se realizó electrocardiograma en 398. Los médicos identificaron otros factores de riesgo: problema cardíaco (17,9%) e hiper/hipotiroidismo (8,8%).

Conclusiones: la prevalencia detectada en la prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT es relevante teniendo en cuenta que los pacientes tenían además otros factores de riesgo. Su identificación permite mejorar la calidad de la atención y la seguridad del paciente.

PALABRAS CLAVE

Prolongación del intervalo QT; Torsade de pointes; Interacciones farmacológicas; Intervención farmacéutica; Seguridad en el paciente

Farm Hosp. 2015;39(5):227-239

Farm Hosp. 2015;39(5):227-239

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjharroyo@saludcastillayleon.es (María Jesús Hernández Arroyo).

Introduction

The drug-induced long QT syndrome was first described in 1964, when it was observed that quinidine could prolong the QT syndrome and cause severe arrhythmias¹. Though this adverse event was initially associated with antiarrhythmic drugs, there is a continuous increase in the list of drugs which are able to prolong it at therapeutic doses.

Even though measurement through electrocardiogram (ECG) won't determine accurately the arrhythmogenic risk of drugs, generally there is a qualitative relationship between the QT interval prolongation and the risk of *torsade de pointes* (TdP)². This is not a frequent adverse event, but the high incidence of associated sudden deaths assigns special importance to it when the medication is used in large populations, or there are safer alternative options^{3,4,5}. Currently, regulatory agencies demand the identification of this potential risk in any new medication before approval⁶, which doesn't rule out any post-marketing development², which in fact represents one of the most common causes of restriction of use and/or drug withdrawal from the market³. Recently, the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) has published safety warnings about the risk of QT interval prolongation with medications such as citalopram, escitalopram, ondansetron and domperidone.

Even though it is true that long QT syndrome and TdP are caused primarily by certain drugs, there are many predisposing risk factors frequently existing in the same patient⁷. Some well-documented factors are: advanced age, female gender, electrolytic alterations (hypocalcemia, hypomagnesemia and hypokalemia), liver or renal dysfunction, previous history of cardiac disease (congestive heart failure, myocardial infarction, bradycardia, left ventricular hypertrophy, and recent cardioversion of atrial fibrillation), or simultaneous treatment with more than one drug which prolongs the QT interval or can inhibit its renal metabolism or elimination⁸⁻¹⁰. The pharmacological groups most frequently involved are antiarrhythmic, antihistaminic, antimicrobial, antiemetic, neuroleptic, and antidepressant drugs¹¹⁻¹³.

The objective of this study is to determine the prevalence of the prescription of drugs with risk of prolonging the QT interval within a Healthcare Area, and to inform those physicians responsible about the risk factors associated with TdP development, with the aim to improve patient safety.

Method

A cross-sectional and observational descriptive study of prevalence which included patients from a Healthcare Area, who were dispensed during December, 2013, through prescription by the National Health System (NHS) some drug with known risk (DKR) of prolonging the QT interval.

The selection of one single month intended to ensure the concomitance of treatments. Patients under 18-year-old were excluded. Data were obtained from the Pharmacy Information System Conclyia, which contains information about medicinal products dispensed with NHS prescriptions by the retail pharmacies in Castille and Leon.

In order to identify those medications which might prolong the QT interval, there was a review of the webpage by the Arizona Centre for Education and Research on Therapeutics (AzCERT); www.azcert.org. Medications were classified into 3 levels of risk (known, potential and conditional), based on the level of clinical evidence available¹⁴. The drugs selected were marketed in Spain and for out-of-hospital use.

To conduct the search of interactions with DKRs, there was a review of product specifications and the on-line LEXICOMP® platform (Lexi-interact). Pharmacodynamic interaction was defined as that treatment concomitant with other drugs with risk (known, potential or conditional) of prolonging the QT interval. Pharmacokinetic interaction was defined as that treatment concomitant with other drugs with strong inhibition of the enzyme involved in the DKR metabolism, or with other drugs which reduce its renal clearance.

The factors of risk which could boost the prolongation of QT interval and/or cause TdP were the following:

- Obtained from the Conclyia program: age ≥ 65 years, female gender, pharmacodynamic / pharmacokinetic interactions with the DKR, and/or dosing of citalopram or escitalopram superior to that recommended by the AEMPS for patients over 65-year-old (the only drugs for which it is possible to know if the dose of risk is exceeded, according to the presentation dispensed)^{15,16}.
- Obtained from clinical records: cardiac disease (congestive heart failure, myocardial infarction, bradycardia, left ventricular hypertrophy, and recent cardioversion of atrial fibrillation), renal impairment, liver failure, electrolytic alterations (hypocalcemia, hypomagnesemia and hypokalemia), and hyper/hypothyroidism.

In February, 2014, each physician was provided by the Department of Primary Care Pharmacy with information about factors which increase the likelihood of developing long QT syndrome and drug-induced TdP (Annex), as well as the list of patients in their workload on treatment with any DKR. This list included: Patient Identification Code (PIC), age, gender, DKR or drug with risk of prolonging the QT interval, and drugs that can modify its renal metabolism or elimination. Recommendations were also prepared in order to minimize risks, and a survey was designed with the following objectives: to obtain more complete information about risk factors in each patient, clinical attitude, and opinion regarding the utility of the information provided. It was requested that the survey should be returned to the Department of Pharmacy in an anonymous manner, both regarding the physician and the patient. On

the other hand, it was analyzed through the Concylic program if, by April, 2014, the DKR had been withdrawn on those patients identified, or replaced by other drug for the same indication but without any proarrhythmic risk or, at least, with lower risk.

The statistical analysis of the study was conducted using the mean value, standard deviation (SD) and confidence interval (CI) of 95% for continuous variables, and percentages for categorical variables.

Outcomes

Twenty-two drugs marketed in Spain were identified with known risk of prolonging the QT interval, as well as thirty-five drugs which inhibited its hepatic metabolism or renal clearance (Table 1).

5,574 patients on treatment with at least one DKR were identified. For the study, patients under 18-year-old were excluded (610), and the treatments for 4,964 patients were analyzed; this represents a 3.2% of the total number of users over 18-year-old with a health insurance card for the Healthcare Area. Patient characteristics are shown in Table 2.

Within this population studied, 5,159 DKRs were recorded. Table 3 shows the 10 drugs more frequently prescribed with high risk of prolonging the QT interval.

The risk factor more frequently identified was female gender (64.0%); 57.3% of these female patients were over 65-year-old.

From the whole number of patients, 1,966 (39.6%) were on concomitant treatment with some drug that interacted with the DKR: 1,488 (30.0%) presented po-

Table 1. Drugs with known risk of prolonging the QT interval and pharmacokinetic interactions

Drug with known risk	Metabolism inhibitors	Renal clearance inhibitors
Amiodarone	Clarithromycin, gemfibrozil, itraconazole, nicardipine, telithromycin	
Anagrelide	Fluvoxamine	
Azithromycin		
Chloroquine	Bupropion, fluoxetine, paroxetine, terbinafine	
Chlorpromazine	Pipemidic acid, oral contraceptives, bupropion, ciprofloxacin, phenylpropanolamine, fluoxetine, fluvoxamine, methoxsalem, paroxetine, quinidine, rofecoxib, terbinafine, zafirlukast	
Citalopram	Fluconazole, fluvoxamine, gemfibrozil, modafinil, ticlopidine	
Clarithromycin	Itraconazole, nicardipine, telithromycin	
Disopyramide	Clarithromycin, itraconazole, nicardipine, telithromycin	
Domperidone	Clarithromycin, erythromycin, itraconazole, nicardipine	
Dronedarone	Clarithromycin, diltiazem, erythromycin, itraconazole, nicardipine, telithromycin, verapamil	
Erythromycin	Clarithromycin, itraconazole, nicardipine, telithromycin	
Escitalopram	Esomeprazole, Fluconazole, fluvoxamine, gemfibrozil, lansoprazol, modafinil, omeprazole, ticlopidine	
Flecainide	Amiodarone, bupropion, fluoxetine, paroxetine, quinine, terbinafine	
Haloperidol	Alprazolam, bupropion, clarithromycin, chlorpromazine, fluoxetine, fluvoxamine, itraconazole, methoxsalem, norfloxacin, ofloxacin, paroxetine, sertraline.	
Methadone	Clarithromycin, erythromycin, fluconazole, fluvoxamine, itraconazole, nicardipine, paroxetine, sertraline, telithromycin, verapamil	
Moxifloxacin		
Ondansetron		
Pimozide	Ciprofloxacin, citalopram, clarithromycin, erythromycin, escitalopram, fluconazole, fluoxetine, fluvoxamine, itraconazole, methoxsalem, norfloxacin, ofloxacin, paroxetine, sertraline.	
Procainamide	Amiodarone, bupropion, fluoxetine, metoprolol, ofloxacin, paroxetine, propanolol, terbinafine	Ranitidine, trimetoprim
Sotalol		
Sulpiride		
Terfenadine	Citalopram, clarithromycin, erythromycin, fluoxetine, fluvoxamine, itraconazole, paroxetine, sertraline	

Table 2. Characteristics of the patient sample

Characteristics	N (%)	Mean	SD (CI of 95%)
Age (years)	-	65.5	18.6 (65.0-66.0)
Patients ≥ 65-year-old	2,852 (57.5)	-	-
Women	3,176 (64.0)	-	-
Medications/patient	-	5.0	3.0 (4.9-5.1)

Note: SD: Standard Deviation; CI: Confidence Interval.

Table 3. Most frequently prescribed drugs with known risk of QT interval prolongation

Risk drug	Patients N (%)
Azithromycin	1,376 (27.7)
Escitalopram	1,305 (26.3)
Citalopram	740 (14.9)
Moxifloxacin	325 (6.5)
Domperidone	257 (5.2)
Haloperidol	227 (4.6)
Clarithromycin	209 (4.2)
Amiodarone	207 (4.1)
Flecainide	199 (4.0)
Erythromycin	100 (2.0)

Table 4. Potential pharmacodynamic or pharmacokinetic interactions with the known risk drugs

Drug	Type of interaction	Patients N (%)
Furosemide	Pharmacodynamic	420 (21.4)
Omeprazole	Pharmacokinetic	403 (20.5)
Hydrochlorothiazide	Pharmacodynamic	111 (5.6)
Mirtazapine	Pharmacodynamic	103 (5.2)
Venlafaxine	Pharmacodynamic	83 (4.2)
Levofloxacin	Pharmacodynamic	80 (4.1)
Esomeprazole	Pharmacokinetic	76 (3.9)
Trazodone	Pharmacodynamic	73 (3.7)
Escitalopram	Pharmacodynamic	70 (3.6)
Azithromycin	Pharmacodynamic	63 (3.2)

tential interactions with other drugs with the ability to prolong the QT interval, 261 (5.3%) presented interactions with drugs that inhibited the DKR's metabolism, and 217 (4.4%) presented both types of interaction. No interactions were detected with drugs that inhibit the renal elimination of the DKR. 2,597 interactions were detected, which represents a mean 1.32 (SD: 0.75; CI 95%: 1.29-1.35) per patient. Out of those 102 patients who presented 3 or more interactions, 76 (74.5%) were women and 86 (84.3%) were >65-year-old. It is important to highlight that potential interactions between two DKRs were detected in 138 patients. Those drugs which interacted more frequently with DKRs are shown in Table 4.

The mean number of risk factors detected per patient, without considering those reported by physicians (age ≥65 year-old, female gender, interactions and dosing) was 1.78 (SD: 1.18; CI 95%: 1.74-1.81). 568 (11.4%) patients had no associated risk factors; on the other hand, 1,249 (25.2%) presented 3 or more.

From those 2,045 patients on treatment with citalopram or escitalopram, 200 (9.8%) exceeded the maximum dose recommended by the AEMPS for patients over 65 years of age.

The information about patients on treatment with DKRs and factors which increase the risk of long QT syndrome was communicated to all Primary Care Physicians

in the Area (213); 54 (25.4%) out of these returned the completed survey, which allowed to obtain additional information about 1,073 (21.6%) patients (Table 5). 96.3% of physicians considered that receiving information and recommendations about patients in their workload was useful; 40.7% acknowledged that they did not assess any potential risk factors before prescription; and 96.3% considered it was useful to receive informa-

Table 5. Risk factors and clinical approach reported by physicians

	Patients N (%)
N	1,073
Risk factor	
Cardiac disease	192 (17.9)
Hyper/ hypothyroidism	94 (8.8)
Renal failure	24 (2.2)
Electrolytic alterations	16 (1.5)
Liver failure	8 (0.7)
Clinical approach	
QT interval measurement	398 (37.1)
Drug withdrawal	289 (26.9)
Dose reduction	113 (10.5)

Note: The same patient can present more than one risk factor.

tion about other risks associated with the use of medications in their patients. The analysis conducted in April revealed that DKRs had been withdrawn to 2,720 (54.8%) patients. For 220 patients, the medication was replaced by another with the same indication, but without risk or lower risk of prolonging the QT Interval (another antibiotic was prescribed to 139 patients, the neuropsychiatric treatment was modified for 65 patients, and antiemetic and antiarrhythmic treatment was modified for 9 and 7 patients, respectively). The pharmacological groups of DKRs more frequently withdrawn or replaced were: antibiotics (60.8%), antidepressants (22.8%), antiarrhythmic drugs (5.6%), antiemetics (5.5%) and neuroleptics (5.0%).

Discussion

It is widely known that some drugs have the ability to prolong the repolarization of ventricular activity potential, which has even led to the withdrawal of medications; but little is known about the frequency with which these are prescribed, alone or in combination with other drugs which can also have a proarrhythmic effect. This fact is even more important in women, advanced age patients, those with a past history of cardiac disease, electrolytic alterations, and renal or liver impairment.

In the present study, the frequency of prescription within one month in a Healthcare Area of drugs with high risk of prolonging the QT interval, both in an isolated way and in combination, has been analyzed. It was found that 3.2% of patients with healthcare insurance within the Area were receiving outpatient treatment with at least one of these drugs. Other authors have found a higher prevalence (10-20%), because the studied periods of time were over one year^{17,18}. 58% of patients were over 65-year-old, and the majority were women, the same as in other series of cases published¹⁷⁻¹⁹.

With the analysis conducted, it was intended to identify those patients who could benefit with a closer follow-up, and even with cardiac monitoring through an ECG.

The most frequent pharmacological groups of risk were antibiotics (40.4%) and antidepressants (41.2%); these results are similar to those from other studies in the community setting^{17,18}, with the difference that the macrolide most widely prescribed in this study was azithromycin, while the most prescribed ones in the others were clarithromycin and erythromycin. The reason for this is that azithromycin was not considered as a risk drug, because the Food and Drug Administration notified the warning after its publication^{20,21}. The fact that antibiotics are one of the most frequent groups of risk can be due to their seasonal profile of use, with higher use in months such as the one when the study was conducted, and specifically, azithromycin due to its convenient dosing (3 days of treatment). Regarding an-

tidessants, the AEMPS has issued informative notes about risk with citalopram and escitalopram, depending on age and dose^{15,16}. In the present study, 200 patients on treatment with these drugs exceeded the maximum recommended dose. Antibiotics and antidepressants are pharmacological groups with high rates of prescription in Primary Care, which shows the importance of conducting an adequate risk-benefit assessment, before prescribing these medications in a risk population.

On the other hand, in the case that a patient is being treated with a DKR and requires the administration of another, the one that presents lower proarrhythmic risk and does not inhibit its renal metabolism or elimination should be selected. In a review of 229 published cases of TdP induced by non-antiarrhythmic drugs, it was found that 39% of cases were caused by the combination of more than one drug with the ability to prolong the QT interval, and 38% by the combination of a drug with the ability to prolong the QT interval and a drug that inhibited its metabolism¹¹. In our study, 39.6% of patients were receiving simultaneous treatment with other drugs with the ability to interact with the DKR, and this outcome was very superior to the ones described by other studies conducted in the United States, which found an incidence around 10%^{17,18}. The explanation could lie in the lack of computerized systems of prescription in our Healthcare Area, which could alert of potential interactions of this type.

The drugs most frequently involved in the interactions detected were diuretics (furosemide and hydrochlorothiazide). The AzCERT considers that both furosemide and hydrochlorothiazide will only represent a risk at high doses, interactions with other drugs, etc, but these are also drugs with a high prescription rate.

As mentioned earlier, the presence of predisposing factors is also essential for the development of severe arrhythmia. In our study, when only data obtained from the Concyliya program were considered, 1,249 patients who had 3 or more risk factors were identified, and a mean rate of almost 2 per patient. For this reason, it was considered necessary to collect more information, through a survey targeted at physicians, about the awareness of associated risk, the clinical approach followed after assessment (withdrawal of the drug, dose reduction, and/or performing an ECG), identification of other predisposing factors, and opinion about the utility of this type of information). From the 54 physicians who returned the survey, practically all considered that the information was useful, and approximately 40% acknowledged that they did not assess the potential risk factors in their daily clinical practice, before prescribing any DKR. We consider that it is easier for physicians to remember and associate the QT interval prolongation with drugs acting at a cardiovascular level. Thanks to these survey, additional information was obtained about 21.6% of the patients reported; the DKR was withdrawn to 289

of these patients, and 398 patients underwent an ECG for monitoring. Physicians valued positively the information provided, because they considered it highly useful, possibly due to the lack of time to search in bibliographic sources, and the lack of alert systems at the time of computerized prescription. A bias to be considered is that the level of acceptance by the rest of the physicians in the Area remains unknown; and maybe the professionals who answered were those more involved and committed with this type of actions conducted from the Department of Pharmacy.

It is worth highlighting that, according to the analysis subsequently conducted, the DKR was withdrawn to over half of the patients identified. However, it must be taken into account that many of the drugs withdrawn were antibiotics, with higher use in the month of the study, and with a limited time of use, something which also applies to antiemetics. Therefore, we cannot conclude that the outcomes obtained regarding the subsequent withdrawal of medication were only caused by our intervention. However, the information provided to physicians can be useful to prevent future prescriptions of these drugs to patients at risk, thus improving their safety.

Within the limitations of the study, there is the fact that patients could collect their medications from the retail pharmacy during the month analyzed, but not administer them completely (lack of therapeutic compliance), or take them simultaneously.

Another limitation is that only patients who received a NHS prescription during December, 2013 were analyzed, and the risk could not be assessed in patients in the private setting, those who did not collect their medications during the month of the study, or those who were impossible to identify because they received prescriptions by Specialized Care Physicians and/or manual prescriptions.

When conducting the analysis of interactions, medicinal plants, homeopathy, or food such as grapefruit juice were not considered. Any potential interactions with drugs obtained without prescription are also unknown. Besides, the low cooperation by physicians in returning the survey to the Department of Pharmacy has prevented us from obtaining the complete profile of risk factors, and assessing the frequency of development of adverse effects derived of the prescription of risk drugs. Therefore, it would be advisable to consider this in any future research, in order to learn about the scope and clinical relevance of these findings.

Regarding the external validity of results, we have not found many studies, and none in our country, with the same methodology and inclusion criteria, in order to establish any comparisons.

Summing up, we consider that there is a relevant prevalence detected in the Healthcare Area regarding the prescription of drugs which prolong the QT inter-

val, taking into account that patients also had other risk factors. The Primary Care Pharmacist, through the identification of patients and their risk factors, for their subsequent report to the physicians in charge, conducts a training activity which allows a closer follow-up of this type of prescriptions, improving the quality of care and patient safety.

Conflict of Interest

The authors state that there is no conflict of interest when preparing this manuscript.

Acknowledgements

To the Primary Care Physicians in the Healthcare Area who cooperated with this study, by returning the completed questionnaire.

Communication to Congress

A. Díaz Madero, MJ. Hernández Arroyo, D. Menacho Miguel. Intervention for a safe prescription of drugs that prolong the QT interval. XIX National Congress of the Spanish Society of Primary Care Pharmacists, October, 29th-31st. Mérida.

Annex. Recommendations to physicians for minimizing risks.

The long QT syndrome is an alteration of the electrical activity of the heart, characterized by a prolongation of the QT interval. It can be congenital, or caused by certain medications. It can appear as syncope, dizziness, polymorphic ventricular tachycardia called "*torsade de pointes*", which in some cases will trigger ventricular fibrillation, and could be associated with sudden cardiac death.

Astemizole, terfenadine, cisapride, etc., are drugs which have been withdrawn from the market due to their risk of prolonging the QT interval, and the Spanish Agency of Medications and Medical Devices has published many warning alerts regarding the QT interval prolongation with drugs such as citalopram, escitalopram, ondansetron and domperidone.

The incidence of drug-induced "*torsade de pointes*" is low; however, it could be increased by the prescription of drugs which prolong the QT interval in polymedicated patients, and in those who present certain underlying factors.

Factors that increase the likelihood of Long QT Syndrome and drug-induced "*torsade de pointes*":

- Age. The risk is higher for >65-year-old patients.
- Gender. Higher risk in women.

- Cardiac health problems: bradycardia (cardiac rates < 60 bpm), recent cardioversion of atrial fibrillation, particularly with antiarrhythmic drugs, congestive heart failure, myocardial infarction, left ventricular hypertrophy, sub-clinical long QT syndrome.
- Hyper/hypothyroidism.
- Renal or hepatic failure.
- Hypocalcemia. Serum calcium < 8.6 mg/dl.
- Hypomagnesemia. Serum magnesium < 1.5 mg/dl.
- Hypokalemia. Serum potassium < 3.5 mg/dl.
- Combination of drugs that prolong the QT interval and/or administration at high doses.
- Concomitant administration of drugs that prolong the QT interval with an inhibitor of its hepatic metabolism or renal elimination.

Drugs with known risk or higher evidence of QT interval prolongation:

Amiodarone, Anagrelide, Azithromycin, Chloroquine, Chlorpromazine, Citalopram, Clarithromycin, Disopyramide, Domperidone, Dronedarone, Erythromycin, Escitalopram, Flecainide, Haloperidol, Methadone, Moxifloxacin, Ondansetron, Pimozide, Procainamide, Sotalol, Sulpiride, Terfenadine.

For a safe prescription of those drugs that prolong the QT interval, IT IS RECOMMENDED:

- To assess the potential risk factors which can be present (bradycardia, electrolytic alterations, cardiac or endocrinological disease, etc), because prescription could be contraindicated, or the risk could be higher than the benefit.
- To confirm if it will be used in combination with other drugs that prolong the QT interval and the risk of causing "Torsade de Pointes".
- Not exceeding the recommended dose.
- To conduct a QT interval measurement in the electrocardiogram before administering the medication with the ability to prolong the QT interval, and avoid its prescription in patients with a slightly prolonged QT interval.

Bibliography

1. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*. 1964;30:17-26.
2. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350:1013-22.
3. INFAC. Medicamentos e intervalo QT; 2013 [consultado 7 Abr 2014]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_21_n_6_Medicamentos_intervalo_QT.pdf
4. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:16-23.
5. Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: does ethnicity of the thorough QT study population matter? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:347-58.
6. Food and Drug Administration. International conference harmonization guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs; 2005 [consultado 29 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129357.pdf>.
7. Kunkler K. Acquired long QT syndrome: risk assessment, prudent prescribing and monitoring, and patient education. *J Am Acad Nurse Pract*. 2002;14:382-9.
8. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *Scientific World Journal*. 2012;2012:212178.
9. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibling WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:934-47.
10. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35:361-90.
11. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:415-27.
12. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1216-31.
13. Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos?. *Med Clin (Barc)*. 2014 Mar 18. pii: S0025-7753(14)00120-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.01.027>. [Epub ahead of print].
14. Web de Arizona Center for Education and Research on Therapeutics [consultado 17 Dic 2013]. Disponible en: <https://www.crediblemeds.org/healthcare-providers>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 19/2011. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma; 2011 [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 23/2011. Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma; 2011 [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_23-2011.htm.
17. Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med*. 2003;114:135-41.
18. Allen LaPointe NM, Curtis LH, Chan KA, Kramer JM, Lafata JE, Gurwitz JH, et al. Frequency of high-risk use of QT-prolonging medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:361-8.
19. Baptista R, Silva S, Dias P, Monteiro P, Feio J, Providência LA. In-hospital prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of more than 100,000 patients. *Int J Cardiol*. 2011;147:165-6.
20. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms; 2013 [consultado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm>.
21. Food and Drug Administration. FDA Statement regarding azithromycin (Zithromax) and the risk of cardiovascular death; 2012 [consultado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm>.

Introducción

El síndrome de QT largo inducido por fármacos fue descrito por primera vez en el año 1964, al observarse que la quinidina podía prolongar el intervalo QT e inducir arritmias graves¹. A pesar de que inicialmente este efecto adverso se relacionó con fármacos antiarrítmicos, la lista de fármacos que a dosis terapéuticas son capaces de prolongarlo, está en continuo crecimiento.

Aunque la medición mediante electrocardiograma (ECG) no determina con exactitud el riesgo arritmogénico de los medicamentos, en general, existe una relación cualitativa entre prolongación del intervalo QT y riesgo de torsade de pointes (TdP)². Su aparición como evento adverso no es muy frecuente, pero la elevada incidencia de muerte súbita asociada, hace que cobre especial importancia cuando el medicamento se consume en grandes poblaciones o existen alternativas más seguras^{3,4,5}. Actualmente, las agencias reguladoras exigen la identificación de este posible riesgo en los nuevos medicamentos antes de su aprobación⁶, lo cual no excluye su aparición post-comercialización², que de hecho constituye una de las causas más comunes de restricción de uso y/o retirada de fármacos del mercado³. Recientemente, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado alertas de seguridad de riesgo de prolongación del intervalo QT con medicamentos como citalopram, escitalopram, ondansetrón y domperidona.

Si bien es cierto que la aparición de síndrome de QT largo y TdP es provocada principalmente por determinados fármacos, existen numerosos factores de riesgo predisponentes que con frecuencia coexisten en el mismo paciente⁷. Algunos de los factores bien documentados son: edad avanzada, sexo femenino, alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipopotasemia), disfunción hepática o renal, antecedentes de enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, bradicardia, hipertrofia ventricular izquierda y cardioversión reciente de fibrilación auricular) o tratamiento simultáneo con más de un fármaco que prolonga el intervalo QT o que pueden inhibir su metabolismo o eliminación renal⁸⁻¹⁰. Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados son los antiarrítmicos, antihistamínicos, antimicrobianos, antieméticos, neurolepticos y antidepresivos¹¹⁻¹³.

El objetivo del estudio es conocer la prevalencia de la prescripción de fármacos con riesgo de prolongar el intervalo QT en un Área de Salud e informar a los médicos responsables de los factores de riesgo asociados a la aparición de TdP, con el fin de mejorar la seguridad en el paciente.

Método

Estudio descriptivo transversal y observacional de prevalencia que incluyó a pacientes de un Área de Sa-

lud, a los que se les dispensó, con receta del Sistema Nacional de Salud (SNS), algún fármaco con riesgo conocido (FRC) de prolongación del intervalo QT durante el mes de diciembre de 2013. La selección de un único mes pretende asegurar la concomitancia de los tratamientos. Se excluyeron pacientes menores de 18 años. Los datos fueron obtenidos del Sistema de Información de Consumo Farmacéutico Conclylia, que contiene información sobre especialidades farmacéuticas dispensadas con receta del SNS por las oficinas de farmacia de Castilla y León.

Para identificar los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, se revisó la página web del Centro de Arizona para la Educación e Investigación en Terapéutica (AzCERT); www.azcert.org. Los medicamentos fueron agrupados en 3 niveles de riesgo (conocido, posible y condicional) en función del grado de evidencia clínica disponible¹⁴. Se seleccionaron fármacos comercializados en España y que no fueran de uso hospitalario.

Para la búsqueda de interacciones con FRC, se revisaron las fichas técnicas y la plataforma online LEXICOMP® (Lexi-interact). Se consideró interacción farmacodinámica al tratamiento concomitante con otros fármacos con riesgo (conocido, posible o condicional) de prolongar el intervalo QT. Se consideró interacción farmacocinética al tratamiento concomitante con otros fármacos inhibidores fuertes del enzima implicado en el metabolismo del FRC o con otros que disminuyen su aclaramiento renal.

Los factores considerados de riesgo que podrían potenciar la prolongación del intervalo QT y/o producir TdP, fueron los siguientes:

- Obtenidos del programa Conclylia: edad ≥ 65 años, sexo femenino, interacciones farmacodinámicas/farmacocinéticas con el FRC, y/o dosis de citalopram o escitalopram superior a la recomendada por la AEMPS en mayores de 65 años (únicos fármacos en los que es posible conocer si se supera la dosis de riesgo, según la presentación dispensada)^{15,16}.
- Obtenidos de la historia clínica: problema cardíaco (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, bradicardia, hipertrofia ventricular izquierda y cardioversión reciente de fibrilación auricular), insuficiencia renal, insuficiencia hepática, alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipopotasemia) e hiper/hipotiroidismo.

Desde el Servicio de Farmacia de Atención Primaria se proporcionó a cada médico, en febrero de 2014, información sobre factores que aumentan la posibilidad de aparición de síndrome de QT largo y TdP inducida por medicamentos (Anexo), así como la relación de pacientes de su cupo en tratamiento con algún FRC. En esa relación se incluyeron: código de identificación de paciente (CIP), edad, sexo, FRC o con riesgo de prolongar el intervalo QT y fármacos que pueden modificar su metabolismo o eliminación renal. También se elabora-

ron recomendaciones para minimizar riesgos y se diseñó una encuesta con los siguientes objetivos: obtener información más completa sobre factores de riesgo en cada paciente, actitud clínica y opinión en cuanto a utilidad de la información facilitada. Se solicitó que la encuesta se devolviera al Servicio de Farmacia de forma anónima tanto en relación al médico como al paciente. Por otro lado, se analizó a través del programa Conclyia si en el mes de abril de 2014, se había eliminado o sustituido el FRC, en los pacientes identificados, por otro para la misma indicación pero sin riesgo proarrítmico o al menos, con menos riesgo.

El análisis estadístico del estudio se realizó utilizando la media, la desviación estándar (DE) y el intervalo de confianza (IC) del 95% para las variables continuas y los porcentajes para las categóricas.

Resultados

Se identificaron 22 fármacos comercializados en España con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT, así como 35 fármacos que inhibían su metabolismo hepático o aclaramiento renal (Tabla 1).

Se identificaron 5.574 pacientes en tratamiento con al menos un FRC. Para el estudio se excluyeron los menores de 18 años (610), analizando los tratamientos de 4.964 pacientes, lo que supone el 3,2% sobre el total de usuarios mayores de 18 años, con tarjeta sanitaria del Área de Salud. Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 2.

En la población estudiada se registraron 5.159 FRC. En la Tabla 3 se muestran los 10 fármacos más frecuentemente prescritos con alto riesgo de prolongar el intervalo QT.

Tabla 1. Fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT e interacciones farmacocinéticas

Fármaco de riesgo conocido	Inhiben metabolismo	Inhiben Clr
Amiodarona	Claritromicina, gemfibrocilo, itraconazol, nicardipino, telitromicina	
Anagrelida	Fluoxamina	
Azitromicina		
Cloroquina	Bupropion, fluoxetina, paroxetina, terbinafina	
Clorpromazina	Ac. pipemídico, anticonceptivos orales, bupropion, ciprofloxacino, fenilpropanolamina, fluoxetina, fluoxamina, metoxaleno, paroxetina, quinidina, rofecoxib, terbinafina, zafirlukast	
Citalopram	Fluconazol, fluoxamina, gemfibrozilo, modafinilo, ticlopidina	
Claritromicina	Itraconazol, nicardipino, telitromicina	
Disopiramida	Claritromicina, itraconazol, nicardipino, telitromicina	
Domperidona	Claritromicina, eritromicina, itraconazol, nicardipino	
Dronedarona	Claritromicina, diltiazem, eritromicina, itraconazol, nicardipino, telitromicina, verapamilo	
Eritromicina	Claritromicina, itraconazol, nicardipino, telitromicina	
Escitalopram	Esomeprazol, fluconazol, fluoxamina, gemfibrozilo, lansoprazol, modafinilo, omeprazol, ticlopidina	
Flecainida	Amiodarona, bupropion, fluoxetina, paroxetina, quinina, terbinafina	
Haloperidol	Alprazolam, bupropion, claritromicina, clorpromazina, fluoxetina, fluoxamina, itraconazol, metoxaleno, norfloxacino, ofloxacino, paroxetina, sertralina	
Metadona	Claritromicina, eritromicina, fluconazol, fluoxamina, itraconazol, nicardipino, paroxetina, sertralina, telitromicina, verapamilo	
Moxifloxacino		
Ondansetron		
Pimozida	Ciprofloxacino, citalopram, claritromicina, eritromicina, escitalopram, fluconazol, fluoxetina, fluoxamina, itraconazol, metoxaleno, norfloxacino, ofloxacino, paroxetina, sertralina.	
Procainamida	Amiodarona, bupropion, fluoxetina, metoprolol, ofloxacino, paroxetina, propanolol, terbinafina	Ranitidina, trimetoprim
Sotalol		
Sulpirida		
Terfenadina	Citalopram, claritromicina, eritromicina, fluoxetina, fluoxamina, itraconazol, paroxetina, sertralina	

Nota: Clr: aclaramiento renal.

Tabla 2. Características de la muestra de pacientes

Características	N (%)	Media	DE (IC del 95%)
Edad (años)	-	65,5	18,6 (65,0-66,0)
Pacientes ≥ 65 años	2.852 (57,5)	-	-
Mujeres	3.176 (64,0)	-	-
Medicamentos/paciente	-	5,0	3,0 (4,9-5,1)

Nota: DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

Tabla 3. Fármacos con riesgo conocido de prolongación del intervalo QT prescritos con mayor frecuencia

Fármaco de riesgo	Pacientes N (%)
Azitromicina	1.376 (27,7)
Escitalopram	1.305 (26,3)
Citalopram	740 (14,9)
Moxifloxacino	325 (6,5)
Domperidona	257 (5,2)
Haloperidol	227 (4,6)
Claritromicina	209 (4,2)
Amiodarona	207 (4,1)
Flecainida	199 (4,0)
Eritromicina	100 (2,0)

Tabla 4. Potenciales interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas con los fármacos de riesgo conocido

Fármaco	Tipo de interacción	Pacientes N (%)
Furosemida	Farmacodinámica	420 (21,4)
Omeprazol	Farmacocinética	403 (20,5)
Hidroclorotiazida	Farmacodinámica	111 (5,6)
Mirtazapina	Farmacodinámica	103 (5,2)
Venlafaxina	Farmacodinámica	83 (4,2)
Levofloxacino	Farmacodinámica	80 (4,1)
Esomeprazol	Farmacocinética	76 (3,9)
Trazodona	Farmacodinámica	73 (3,7)
Escitalopram	Farmacodinámica	70 (3,6)
Azitromicina	Farmacodinámica	63 (3,2)

El factor de riesgo más frecuentemente identificado fue sexo femenino (64,0%); el 57,3% de ellas eran mayores de 65 años.

Del total de pacientes, 1.966 (39,6%) estaban en tratamiento concomitante con algún fármaco que interactuaba con el FRC: 1.488 (30,0%) presentaban potenciales interacciones con otros fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT, 261 (5,3%) presentaban interacciones con fármacos que inhibían el metabolismo del FRC y 217 (4,4%) presentaban ambos tipos de interacción. No se detectaron interacciones con fármacos que inhiben la eliminación renal del FRC. Se detectaron 2.597 interacciones, lo que supone una media de 1,32 (DE: 0,75; IC 95%: 1,29-1,35) por paciente. De los 102 pacientes que presentaron 3 o más interacciones, 76 (74,5%) fueron mujeres y 86 (84,3%) mayores de 65 años. Es importante destacar que en 138 pacientes se observaron potenciales interacciones entre dos FRC. Los fármacos que interactuaron con más frecuencia con los FRC se muestran en la Tabla 4.

El número medio de factores de riesgo detectados por paciente, sin considerar los reportados por los médicos (edad ≥65 años, sexo femenino, interacciones y dosis), fue 1,78 (DE: 1,18; IC 95%: 1,74-1,81). 568 (11,4%) pacientes no tenían factores de riesgo asociados, por el contrario, 1.249 (25,2%) tenían 3 o más.

De los 2.045 pacientes en tratamiento con citalopram o escitalopram, 200 (9,8%) superaban la dosis máxima recomendada por la AEMPS en mayores de 65 años.

La información sobre pacientes en tratamiento con FRC y factores que aumentan el riesgo de síndrome QT largo se comunicó al total de médicos de Atención Primaria del Área (213), de los cuales, 54 (25,4%) devolvieron la encuesta cumplimentada, lo que permitió obtener información adicional de 1.073 (21,6%) de los pacientes (Tabla 5). El 96,3% consideró útil haber recibido información y recomendaciones sobre los pacientes de su cupo; el 40,7% reconoció no valorar los posibles facto-

Tabla 5. Factores de riesgo y actitud clínica reportada por los facultativos

	Pacientes N (%)
N	1.073
Factores de riesgo	
Problema cardíaco	192 (17,9)
Hiper/hipotiroidismo	94 (8,8)
Insuficiencia renal	24 (2,2)
Alteraciones electrolíticas	16 (1,5)
Insuficiencia hepática	8 (0,7)
Actitud clínica	
Medición del intervalo QT	398 (37,1)
Retirada del fármaco	289 (26,9)
Reducción de dosis	113 (10,5)

Nota: Un mismo paciente puede presentar varios factores de riesgo.

res de riesgo antes de la prescripción; y el 96,3% consideró de utilidad recibir información sobre otros riesgos asociados al uso de los medicamentos en sus pacientes. El análisis realizado en el mes de abril, reveló que a 2.720 (54,8%) pacientes se les había retirado los FRC. En 220 de ellos, se sustituyó por otro con la misma indicación, pero sin riesgo o con menor riesgo de prolongar el intervalo QT (en 139 pacientes se prescribió otro antibiótico, en 65 se modificó su tratamiento neuropsiquiátrico, a 9 su tratamiento antiemético y a 7 el antiarrítmico). Los grupos farmacológicos de los FRC retirados con mayor frecuencia o sustituidos fueron: antibióticos (60,8%), antidepresivos (22,8%), antiarrítmicos (5,6%), antieméticos (5,5%) y neurolépticos (5,0%).

Discusión

Es ampliamente conocida la capacidad de ciertos fármacos de prolongar la repolarización del potencial de acción ventricular, que incluso ha motivado la retirada de medicamentos, pero poco se sabe de la frecuencia con la que son prescritos solos o en combinación con otros fármacos que también pueden tener un efecto proarrítmico. Este hecho es aún más importante en mujeres, pacientes de edad avanzada, antecedentes de enfermedad cardíaca, alteraciones electrolíticas e insuficiencia renal o hepática.

En el presente estudio, se ha analizado la frecuencia de prescripción en un mes, tanto de forma aislada como asociada, de fármacos con alto riesgo de prolongar el intervalo QT en un Área de Salud, encontrando que el 3,2% de los pacientes asegurados del Área, estaban en tratamiento extrahospitalario con al menos uno de estos fármacos. Otros autores han encontrado mayor prevalencia (10-20%), debido a que los periodos de estudio fueron superiores a un año^{17,18}. El 58% de los pacientes fueron mayores de 65 años y al igual que en otras series de casos publicadas, la mayoría fueron mujeres¹⁷⁻¹⁹.

Con el análisis realizado se trató de identificar a los pacientes que se podrían beneficiar de un seguimiento más estrecho e incluso de monitorización cardíaca a través de la realización de un ECG.

Los grupos farmacológicos de riesgo más frecuentes fueron antibióticos (40,4%) y antidepresivos (41,2%), resultados similares a los de otros estudios de ámbito extrahospitalario^{17,18}, con la diferencia de que el macrólido más prescrito en este estudio fue azitromicina y en los otros claritromicina y eritromicina. Esto es debido a que no consideraron azitromicina como fármaco de riesgo, dado que la Food and Drug Administration notificó la alerta con posterioridad a su publicación^{20,21}. Que los antibióticos sean uno de los grupos de riesgo más frecuentes puede deberse a su perfil estacionario de consumo, con mayor utilización en meses como el del estudio y, en concreto, azitromicina por su cómoda posología (3 días de tratamiento). En cuanto a los antidepresivos, la AEMPS

ha emitido notas informativas de riesgo con citalopram y escitalopram dependiente de la edad y dosis^{15,16}. En el presente estudio, 200 pacientes en tratamiento con estos fármacos superaban la dosis máxima recomendada. Antibióticos y antidepresivos son grupos farmacológicos con altas tasas de prescripción en Atención Primaria, lo que demuestra la importancia de que se realice una adecuada valoración del balance beneficio/riesgo, antes de prescribir estos medicamentos en población de riesgo.

Por otro lado, en el caso de que un paciente esté siendo tratado con un FRC y requiera la administración de otro, se debería seleccionar el que presente menor riesgo proarrítmico y no inhiba su metabolismo o eliminación renal. En una revisión de 229 casos publicados de TdP inducida por fármacos no antiarrítmicos, hallaron que el 39% de los casos se produjeron por la combinación de más de un fármaco con capacidad de prolongar el intervalo QT, y el 38% por la combinación de un fármaco con capacidad de prolongar el intervalo QT y un fármaco que inhibía su metabolismo¹¹. En nuestro estudio, el 39,6% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento simultáneo con otros fármacos con capacidad de interactuar con el FRC, resultado muy superior a los descritos por otros estudios realizados en Estados Unidos, que encontraron una incidencia en torno al 10%^{17,18}. La explicación podría estar en la falta de sistemas informatizados de prescripción, en nuestro Área de Salud, que alerten de potenciales interacciones de este tipo.

Los fármacos más frecuentemente implicados en las interacciones detectadas fueron los diuréticos (furosemida e hidroclorotiazida). El AzCERT considera que tanto furosemida como hidroclorotiazida sólo suponen riesgo a altas dosis, interacciones con otros fármacos, etc., pero también son fármacos con altas tasas de prescripción.

Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de factores predisponentes es fundamental en la aparición de arritmia grave. En nuestro estudio, cuando se consideraron sólo los que se obtuvieron del programa Concylla, se identificaron 1.249 pacientes que tenían 3 o más factores de riesgo y una media de casi 2 por paciente. Por este motivo, se consideró necesario recabar más información, mediante encuesta dirigida a los médicos, sobre el conocimiento de los riesgos asociados, actitud clínica tomada tras su evaluación (retirada del fármaco, disminución de dosis y/o realización de ECG), identificación de otros factores predisponentes y opinión sobre la utilidad de este tipo de información. De los 54 médicos que devolvieron la encuesta, prácticamente todos consideraron útil la información y aproximadamente un 40%, reconocieron no valorar en la práctica clínica habitual los posibles factores de riesgo antes de prescribir algún FRC. Consideramos que para los médicos es más fácil recordar y relacionar la prolongación del intervalo QT con fármacos que actúan a nivel cardiovascular. Gracias a la encuesta se obtuvo información adicional del 21,6% de los pacientes comunicados; a 289 de ellos, se les retiró el FRC y a 398,

se les realizó ECG de control. Los médicos valoraron positivamente la información facilitada al considerarla de gran utilidad, posiblemente debido a la escasez de tiempo para consultar fuentes bibliográficas y ausencia de sistemas de alerta en el momento de la prescripción informatizada. Un sesgo a considerar es que se desconoce el grado de aceptación por el resto de médicos del Área y que quizá los profesionales que contestaron, fueron los más implicados y comprometidos con este tipo de actuaciones realizadas desde el Servicio de Farmacia.

Cabe destacar que, según el análisis realizado posteriormente, en algo más de la mitad de los pacientes identificados se retiró el FRC. Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos de los fármacos retirados fueron antibióticos, con mayor consumo en el mes de estudio y con un tiempo de utilización limitado, algo que también ocurre con los antieméticos. Por ello, no podemos concluir que los resultados obtenidos, en relación a la retirada posterior de medicación, se deban únicamente a nuestra intervención. No obstante, la información facilitada a los médicos puede ser de utilidad para evitar futuras prescripciones de estos fármacos en pacientes de riesgo, mejorando su seguridad.

Dentro de las limitaciones del estudio está el hecho de que los pacientes pudieron retirar los medicamentos de la oficina de farmacia durante el mes analizado, pero no haber sido administrados en su totalidad (incumplimiento terapéutico) o tomados simultáneamente.

Otra limitación es que sólo se identificaron pacientes a los que se les prescribió en receta del SNS en diciembre de 2013, no pudiendo valorar el riesgo en pacientes del ámbito privado, en los que no retiraron sus medicamentos en el mes de estudio o en los que fue imposible su identificación por ser recetas de médicos de Atención Especializada y/o prescripción manual.

Al realizar el análisis de interacciones, no se han considerado plantas medicinales, homeopatía o alimentos como el zumo de pomelo, etc. También se desconocen las posibles interacciones con fármacos obtenidos sin receta. Además, la escasa colaboración de los facultativos en la devolución de la encuesta al Servicio de Farmacia, ha impedido obtener el perfil completo de factores de riesgo y evaluar la frecuencia de aparición de efectos adversos, derivados de la prescripción de fármacos de riesgo. Por ello, sería recomendable que se considerase en futuras investigaciones para conocer el alcance y relevancia clínica de estos hallazgos.

En cuanto a la validez externa de los resultados, han sido pocos los estudios encontrados, e inexistentes en nuestro país, con misma metodología y criterios de inclusión para poder establecer comparaciones.

Para concluir, consideramos que la prevalencia detectada, en el Área de Salud, en la prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT, es relevante teniendo en cuenta que los pacientes tenían además otros factores de riesgo. El farmacéutico de Atención Primaria, a tra-

vés de la identificación de pacientes y sus factores de riesgo, para su posterior comunicación a los médicos responsables, lleva a cabo una actividad de formación que permite un seguimiento más estrecho de este tipo de prescripciones, mejorando la calidad de la atención y seguridad en el paciente.

Conflicto de intereses

Los autores expresamos que no hay conflicto de intereses al redactar el manuscrito.

Agradecimientos

A los médicos de Atención Primaria del Área de Salud que colaboraron con este estudio devolviendo la encuesta cumplimentada.

Comunicación a Congreso

Díaz Madero, MJ. Hernández Arroyo, D. Menacho Miguel. Intervención para una prescripción segura de fármacos que prolongan el intervalo QT. XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, 29-31 Octubre. Mérida

Anexo. Recomendaciones a los médicos para minimizar riesgos

El síndrome de QT largo es una alteración de la actividad eléctrica del corazón que se caracteriza por una prolongación del intervalo QT. El origen puede ser hereditario o puede estar ocasionado por ciertos medicamentos. Se puede presentar como síncope, mareos, taquicardia ventricular polimórfica denominada "*torsión de puntas*", que en algunos casos desencadena una fibrilación ventricular y pudiera asociarse a muerte súbita cardíaca.

Astemizol, terfenadina, cisaprida, etc., son fármacos que han sido retirados por riesgo de prolongación del intervalo QT y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha publicado varias alertas de seguridad en relación a prolongación del intervalo QT con fármacos como citalopram, escitalopram, ondansetron y domperidona.

La incidencia de "*torsión de puntas*" inducida por fármacos es baja, sin embargo puede verse incrementada al prescribir fármacos que prolongan el intervalo QT, en pacientes polimedicados y en los que concurren determinados factores predisponentes.

Factores que aumentan la posibilidad de síndrome de QT largo y torsión de puntas inducida por medicamentos:

- Edad. El riesgo aumenta en mayores de 65 años.
- Sexo. Mayor riesgo en mujeres.

- Problemas de salud cardiacos: bradicardia (frecuencias cardiacas < 60 lpm), cardioversión reciente de fibrilación auricular especialmente con antiarrítmicos, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, síndrome QT largo subclínico.
- Hiper/hipotiroidismo.
- Insuficiencia renal o hepática.
- Hipocalcemia. Calcio sérico < 8,6 mg/dl.
- Hipomagnesemia. Magnesio sérico < 1,5 mg/dl.
- Hipopotasemia. Potasio sérico < 3,5 mg/dl.
- Asociación de fármacos que prolongan el intervalo QT y/o administración de dosis altas.
- Administración concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT con un inhibidor de su metabolismo hepático o eliminación renal.

Fármacos con riesgo conocido o mayor evidencia de prolongación del intervalo QT:

Amiodarona, Anagrelida, Azitromicina, Cloroquina, Clorpromazina, Citalopram, Claritromicina, Disopirami- da, Domperidona, Dronedrona, Eritromicina, Escitalopram, Flecaína, Haloperidol, Metadona, Moxifloxa- cino, Ondansetron, Pimozida, Procainamida, Sotalol, Sulpirida, Terfenadina.

Para una prescripción segura de los medicamentos que prolongan el intervalo QT, SE RECOMIENDA:

- Valorar los posibles factores de riesgo que pueden estar presentes (bradicardia, alteraciones electrolíticas, patologías cardiacas, endocrinas, etc.), porque podría estar contraindicada la prescripción o ser mayor el riesgo que el beneficio.
- Comprobar si se va a utilizar en combinación con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT o que inhiben su metabolismo, porque se potencia la capacidad de prolongar el intervalo QT y el riesgo de producir *Torsión de Puntas*.
- No sobrepasar la dosis recomendada.
- Realizar una medición del intervalo QT en el electrocardiograma previa a la administración del medicamento con capacidad de prolongar el intervalo QT y evitar su prescripción en pacientes con un intervalo QT ligeramente prolongado.

Bibliografía

1. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*. 1964;30:17-26.
2. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350:1013-22.
3. INFAC. Medicamentos e intervalo QT; 2013 [consultado 7 Abr 2014]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_21_n_6_Medicamentos_intervalo_QT.pdf
4. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:16-23.
5. Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: does ethnicity of the thorough QT study population matter? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:347-58.
6. Food and Drug Administration. International conference harmonization guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs; 2005 [consultado 29 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129357.pdf>.
7. Kunkler K. Acquired long QT syndrome: risk assessment, prudent prescribing and monitoring, and patient education. *J Am Acad Nurse Pract*. 2002;14:382-9.
8. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *Scientific World Journal*. 2012;2012:212178.
9. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:934-47.
10. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35:361-90.
11. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:415-27.
12. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1216-31.
13. Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos?. *Med Clin (Barc)*. 2014 Mar 18. pii: S0025-7753(14)00120-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.01.027>. [Epub ahead of print].
14. Web de Arizona Center for Education and Research on Therapeutics [consultado 17 Dic 2013]. Disponible en: <https://www.crediblemeds.org/healthcare-providers>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 19/2011. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma; 2011 [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 23/2011. Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma; 2011 [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_23-2011.htm.
17. Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med*. 2003;114:135-41.
18. Allen LaPointe NM, Curtis LH, Chan KA, Kramer JM, Lafata JE, Gurwitz JH, et al. Frequency of high-risk use of QT-prolonging medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:361-8.
19. Baptista R, Silva S, Dias P, Monteiro P, Feio J, Providência LA. In-hospital prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of more than 100,000 patients. *Int J Cardiol*. 2011;147:165-6.
20. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms; 2013 [consultado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm>.
21. Food and Drug Administration. FDA Statement regarding azithromycin (Zithromax) and the risk of cardiovascular death; 2012 [consultado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm>.