Prescripción de medicamentos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT en pacientes polimedicados crónicos mayores de 65 años de un área de salud

M. Lafuente González¹, M. Á. Calleja Hernández², M. Ferrit Martín³

¹Técnico Superior de Sanidad. División de Farmacología y Evaluación Clínica. Departamento de Medicamentos de Uso Humano.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ²Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

³Facultativo Especialista de Área. Servicio de Farmacia. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda (Jaén)

R E S U M E N

Introducción: Los fármacos son una causa frecuente de prolongación del intervalo QT, que, asociada a otros factores predisponentes, hace que cobre especial importancia revisar los tratamientos para prescribir alternativas más seguras.

Objetivos: Estimar la prevalencia de la prescripción de fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT (FRCpiQT) en pacientes mayores de 65 años polimedicados en el ámbito de la atención primaria, y analizar el grado de aceptación de una intervención farmacéutica.

Material y métodos: Estudio prospectivo cuasi experimental, descriptivo en pacientes mayores de 65 años polimedicados del Área de Atención Primaria de Toledo entre enero de 2014 y abril de 2015. Procedimiento: 1) revisión de historias clínicas; 2) análisis de la prescripción farmacológica; 3) detección de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT; 4) intervenciones farmacoterapéuticas dirigidas al médico responsable del paciente, y 5) análisis de las intervenciones farmacéuticas.

Resultados: Se incluyeron 2.598 pacientes, con una media de 79,7 años, 62,9% mujeres y con una media de 10 medicamentos. Hubo 654 (25,2%) pacientes con al menos un FRCpiQT (29,6% con 80-89 años, 46,2% con ≥ 15 medicamentos), media de 1,12 FRCpiQT por paciente.

A B S T R A C T

Introduction: Drugs are a frequent cause of QT interval prolongation, which, associated with other predisposing factors, makes it especially important to review treatments to prescribe safer alternatives.

Objectives: To estimate the prevalence of drugs prescriptions, with a known risk of prolonging the QT interval in polypharmacy elderly (over 65 years old) patients, at primary care and to analyze the acceptance rate of a pharmaceutical intervention.

Material and methods: A prospective, quasi-experimental, descriptive study in polymedicated elderly (over 65 years old) patients, in the Toledo Primary Care Area between January 2014 and April 2015. Procedure: 1) health record review; 2) pharmacological prescription analysis; 3) detection of drugs that can prolong the QT interval; 4) pharmacotherapeutic interventions addressed to the patient's doctor, and 5) pharmaceutical interventions results analysis.

Results: Sample of 2,598 patients, 79.7 years old in average, 62.9% women, mean 10 drugs. There were 654 (25.2%) patients with at least one drug with a known risk of prolonging the QT interval (29.6% within 80-89 years old, 46.2% with ≥ 15 drugs), and an average of 1.12 per patient. Pharmacotherapeutic interventions were performed on 515 (70.5%) drugs that prolong

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionados con este artículo. El estudio se realizó siguiendo la legislación vigente y las normas éticas en materia de confidencialidad, intimidad y protección de datos. El estudio no entraña ningún riesgo para la población incluida en la muestra. No se plantean problemas éticos, legales ni conflicto de intereses.

Autoría: Este artículo es producto del proceso de formación de Marta Lafuente González en el programa de doctorado en Farmacia Social de la Universidad de Granada, y parte del material presentado para la defensa de su tesis doctoral.

Financiación: Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este artículo.

Correspondencia:

M. Lafuente González. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Correo electrónico: mlafuentegon@gmail.com

Se realizaron intervenciones farmacoterapéuticas (IF) sobre 515 (70,5%) prescripciones de FRCpiQT, la mayoría de ellas relacionadas con medicamentos para el sistema nervioso (70,6%), un 11,8% relacionadas con el sistema cardiovascular. Los principios activos con mayor número de IF fueron escitalopram (31,5%), citalopram (16,5%), domperidona (10,7%), amiodarona (7,6%) y donepezilo (6,4%). El 32,2% de las recomendaciones fueron aceptadas por el médico.

Conclusiones: La integración del farmacéutico de atención primaria en los equipos multidisciplinares contribuiría a mejorar la prescripción de FRCpiQT y la seguridad de los pacientes.

Palabras clave: Ancianos, polifarmacia, fármacos que prolongan el intervalo QT, intervención farmacéutica, atención primaria.

the QT interval prescriptions, most of them related to drugs for the nervous system (70.6%), 11.8% related to the cardiovascular system. The highest number of interventions were escitalopram (31.5%), citalopram (16.5%), domperidone (10.7%), amiodarone (7.6%) and donepezil (6.4%). 32.2% of the recommendations (pharmaceutical interventions) were accepted by the doctor.

Conclusions: The primary care pharmacist integration in multidisciplinary teams would contribute to improving the prescription of drugs with a known risk of prolonging the QT interval and patient safety.

Key words: Elderly, polypharmacy, drugs that prolong the QT interval, pharmaceutical intervention, primary care.

Introducción

Es conocida la capacidad de ciertos fármacos de prolongación del intervalo QT (piQT) detectado en el electrocardiograma (ECG), que, junto con la hepatotoxicidad, es uno de los motivos más frecuentes de retirada de medicamentos del mercado o de aplicar restricciones respecto a sus condiciones de uso¹⁻³. Actualmente las agencias reguladoras exigen la identificación de este posible riesgo durante la investigación preclínica y clínica de los nuevos medicamentos antes de su aprobación⁴, aunque no se excluye su aparición en el periodo poscomercialización⁴⁻⁷.

La comunicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y su posterior análisis a través del Sistema de Farmacovigilancia detecta riesgos asociados a su uso una vez comercializados. Estas notificaciones han generado la publicación de notas informativas y alertas de seguridad por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) relacionadas con la restricción en la indicación o las condiciones de uso de fármacos que prolongan el intervalo QT (FpiQT), como escitalopram, citalopram, domperidona, fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino), ondansetrón, hidroxizina, loperamida y desloratadina, entre otros⁸, e incluso la revocación de autorizaciones de comercialización de algunos medicamentos, como clobutinol, astemizol, terfenadina o cisaprida.

No se ha establecido un umbral de prolongación del QT considerado de riesgo proarrítmico. En gene-

ral, es difícil de estimar, pues en la mayoría de los casos la arritmia es transitoria y su diagnóstico requiere la realización de un ECG durante el episodio para documentar la prolongación del QT y, además, presenta una gran variabilidad intraindividual⁹. Tampoco se conoce bien la frecuencia con la que se prescriben los FpiQT, solos o en combinación con otros fármacos que también pueden tener un efecto proarrítmico.

Se han propuesto numerosos factores de riesgo predisponentes, que, con frecuencia, coexisten en un mismo paciente, como los siguientes: edad avanzada, sexo femenino, alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipopotasemia), disfunción hepática o renal, antecedentes de enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección reducida, infarto de miocardio, bradicardia, hipertrofia ventricular izquierda, miocardiopatía hipertrófica y cardioversión reciente de fibrilación auricular), enfermedad tiroidea (hipertiroidismo, hipotiroidismo), tratamiento simultáneo con más de 1 FpiQT o fármacos que pueden inhibir su metabolismo o eliminación renal^{3,9-12}. Además, se sabe que la susceptibilidad genética, especialmente los fenotipos (síndromes de QT largo [SQTL], QT corto, polimórfico catecolaminérgico y síndrome de Brugada), se asocian con la piQT producida por fármacos en ausencia de cardiopatía estructural¹³⁻¹⁵, si bien se debe tener en cuenta que la información al respecto es limitada.

El SQTL es una alteración de la actividad eléctrica del corazón que se caracteriza por un intervalo QT prolongado detectado en el ECG, que puede ser congénito o adquirido. El intervalo QT es un parámetro electrocardiográfico que coincide en el tiempo con la sístole ventricular. La relevancia clínica del SQTL se debe a que los pacientes que lo presentan tienen un alto riesgo de sufrir *torsades de pointes* (TdP)¹⁶, que, aunque como evento adverso no es muy frecuente¹⁷ y generalmente se resuelve de forma espontánea¹⁶, en algunos casos puede producir fibrilación ventricular, dando lugar a estancias hospitalarias prolongadas, consultas en los Servicios de Urgencias o incluso a la muerte súbita cardíaca^{1,16,18,19}.

La prescripción de FpiQT representa el 2-3% en ciertos países, como Reino Unido e Italia^{13,18,20}, y el 70% de los casos se produce en mujeres de edad avanzada mayores de 60 años^{1,9}.

El Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AzCERT) ofrece listas actualizadas de fármacos comercializados que potencialmente pueden prolongar el intervalo QT^{18,21}. Los fármacos se clasifican en 4 grupos en función del riesgo arritmógeno: 1) fármacos que deben evitarse en personas con SQTL congénito; 2) fármacos con conocido efecto sobre el QT, para los que existe evidencia de que, administrados según la práctica clínica habitual y en las condiciones autorizadas en la ficha técnica, pueden producir piQT y aumentar el riesgo de TdP en algunos pacientes^{1,21}; 3) fármacos con probable efecto sobre el QT, y 4) fármacos con efecto sobre el QT condicionado por otros factores. El listado es amplio y está en continua revisión. En la mayoría de los casos, un solo fármaco no suele provocar TdP, y en el 70% de las ocasiones coexisten más de 2 factores de riesgo^{10,22,23}.

Aunque muchos fármacos se han asociado con una piQT, algunos son especialmente importantes, ya sea porque los utiliza un número elevado de pacientes, por el elevado riesgo de interacciones o por las características propias de los pacientes¹. No se conocen con precisión la frecuencia con que se prescriben los fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT (FRCpiQT) ni sus consecuencias, y los estudios en el ámbito de la atención primaria son escasos, de ahí nuestro interés en realizar este estudio.

Material y métodos

Estudio prospectivo, cuasi experimental, descriptivo, llevado a cabo en el Área de Atención Primaria de Toledo entre enero de 2014 y abril de 2015. El estudio se realizó a partir de la información contenida en el programa que gestiona la historia clínica y la prescripción de medicamentos de atención primaria en Castilla-La Mancha, Turriano®.

En septiembre de 2013, el Área Sanitaria de Toledo contaba con 438.501 personas según datos del corte mensual de la tarjeta sanitaria individual; 70.792 (16,1%) de ellos tenía ≥ 65 años de edad y 25.173 (5,7%) tenían prescritos electrónicamente ≥ 7 medicamentos.

Los pacientes se seleccionaron por muestreo aleatorio simple. En total se incluyeron 2.598 pacientes mayores de 65 años, que tomaban o habían tomado ≥ 7 medicamentos durante un periodo ≥ 6 meses, con historia clínica electrónica y prescripción farmacológica activa en el programa informático Turriano®. Se excluyó del estudio a los pacientes sin información o con un registro incompleto en su historia clínica informatizada, los que no tenían asignado un médico de atención primaria (MAP) o un centro de salud del área, y los ingresados en centros hospitalarios. Los pacientes en cuidados paliativos o en situación terminal también fueron excluidos del estudio.

En España, como en la mayoría de los países de la Unión Europea, no existe una lista oficial de FpiQT. Para identificar los FRCpiQT se consultaron la base de datos CREDIBLE-MEDS® del AzCERT²¹, las fichas técnicas⁸ y los fármacos con alertas de seguridad publicadas por la AEMPS relacionadas con la piQT (quinolonas, citalopram, escitalopram, domperidona, ondansetrón, hidroxicina, desloratadina, loperamida)²⁴.

Se consideraron los siguientes factores de riesgo para la piQT: edad ≥ 65 años, sexo femenino, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y enfermedad tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo). Estos datos, en general, se reflejan en la historia clínica. También se consideraron la prescripción de ≥ 2 FRCpiQT, la prescripción de FRCpiQT en dosis altas y/o superiores a las recomendadas en sus fichas técnicas, y los fármacos con alertas de seguridad emitidas por la AEMPS relacionadas con la piQT.

Se revisaron las historias clínicas y las prescripciones farmacológicas de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, y se seleccionaron las que debían ser objeto de comunicación al médico responsable del paciente para su valoración. Las notas informativas enviadas al MAP contenían recomendaciones específicas para cada paciente. Las intervenciones farmacéuticas (IF) se registraron en una hoja de recogida de datos diseñada específicamente para el estudio. Posteriormente, se analizó la efectividad de la intervención, revisando de nuevo la prescripción farmacológica del paciente. Este estudio no supuso, en ningún caso, una intervención directa del investigador en el paciente; solo el MAP pudo intervenir en el cambio del tratamiento farmacológico tras recibir los informes, si así lo estimaba.

Las variables principales fueron el número de IF realizadas y el número de IF aceptadas por el MAP. Las variables secundarias fueron las siguientes: demográficas (edad, sexo), clínicas (problemas de salud) y farmacológicas (número de medicamentos crónicos, número total de FRCpiQT, número de FRCpiQT por paciente y clase de FRCpiQT). Se categorizaron las siguientes variables: edad en 4 categorías (66-69, 70-79, 80-89, ≥ 90 años), sexo (hombre o mujer), número de patologías crónicas en 3 categorías (1-3, 4-6, ≥ 7) y número de medicamentos crónicos en 3 categorías (7-10, 11-14 y ≥ 15). Los principios activos se codificaron según el Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System de la Organización Mundial de la Salud²⁵. Se excluyeron los medicamentos no financiados por el Sistema Nacional de Salud, los que se pueden dispensar sin receta médica, los de uso hospitalario o de dispensación hospitalaria, y las fórmulas magistrales.

El análisis de datos se hizo mediante estadística descriptiva; las variables cuantitativas se describieron mediante su media $\pm$ desviación estándar; y el intervalo de confianza (IC) del 95% y las variables cualitativas mediante su distribución de frecuencias absolutas. Todos los datos se recogieron en una base de datos Microsoft Excel 2010[®] en entorno Windows 7[®]. La información se migró al *software* Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS[®]) versión 17.0. Para el cálculo de la significación estadística se utilizó la prueba de Spearman. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos en caso de presentar un valor de $p < 0,05$.

El proyecto de investigación fue aprobado por la Gerencia de Atención Primaria de Toledo y por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario de Toledo. El estudio se realizó siguiendo la legislación vigente y las normas éticas en materia de confidencialidad y protección de datos. No se plantean problemas éticos, legales ni conflicto de intereses.

Resultados

Se incluyeron 2.598 pacientes mayores de 65 años, polimedicados crónicos (≥ 7 medicamentos) del Área de Atención Primaria de Toledo, con una media de edad de $79,7 \pm 7,5$ años (rango: 66-103) y predominio del sexo femenino (62,9%). El grupo más numeroso fue el de 80-89 años de edad (44,2%); un 11,9% tenía 66-69 años, un 34,8% 70-79 años y un 9,1% ≥ 90 años. El número total de medicamentos prescritos fue 25.949, con una media de $10 \pm 2,7$ por paciente. El 65,7% tomaba 7-10 medicamentos, el 27,3% 11-14 y el 7% ≥ 15 ; el 34,3% eran grandes polimedicados (> 10 medicamentos). Las patologías crónicas más frecuentes fueron la hipertensión (83,8%), la dislipemia (59,5%) y la diabetes mellitus (47,7%). Un 11,7% presentaba inmovilización.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 654 (25,2%; IC del 95%: 23,5-26,9) tenían, al menos, 1 FRCpiQT, de los que 582 (89%; IC del 95%: 86,4-91,2) tenían 1 FRCpiQT, 67 (10,2%; IC del 95%: 8,1-12,8) 2 FRCpiQT, y 5 (0,8%; IC del 95%: 0,3-1,8) ≥ 3 FRCpiQT. De los pacientes con, al menos, 1 FRCpiQT, el 29,6% tenía 80-89 años de edad (el 68% eran mujeres) y el 46,2% tomaba ≥ 15 medicamentos. La hipertensión fue el factor de riesgo más frecuente entre los que predisponen a la piQT, después de la edad.

Se identificó un total de 731 FRCpiQT (2,8%), con una media por paciente de 1,12 (IC del 95%: 1,04-1,2).

En las tablas 1 y 2 se muestran los resultados de los pacientes con prescripción de FRCpiQT según el sexo, el rango de edad y el rango de medicamentos.

La mayoría de las intervenciones estuvieron relacionadas con medicamentos para el sistema nervioso (70,6%), para el sistema cardiovascular (11,8%) y con antiinfecciosos de uso sistémico (9,9%). Por subgrupo terapéutico o farmacológico, los de mayor número

Tabla 1

FRCpiQT en el total de pacientes del estudio, según el sexo y la edad

FRCpiQT	Pacientes n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Edad (años)			
				66-69 n (%)	70-79 n (%)	80-89 n (%)	≥90 n (%)
Total de sujetos incluidos en el estudio (%)	2.598 (100)	965 (37,1)	1.633 (62,9)	310 (11,9)	903 (34,8)	1.148 (44,2)	237 (9,1)
Total de sujetos con FRCpiQT, n (%) IC del 95%	654 (25,2) 23,5-26,9	209 (21,7)	445 (27,3)	48 (15,5)	203 (22,5)	340 (29,6)	63 (26,6)
Total de FRCpiQT, n (%)	731	237 (32,4)	494 (67,8)	49 (6,7)	231 (31,6)	384 (52,5)	67 (9,2)
Media de FRCpiQT por paciente IC del 95%	1,12 1,04-1,2	1,13	1,11	1,02	1,14	1,13	1,06
Pacientes con 1 FRCpiQT, n (%) IC del 95%	582 (89) 86,4-91,2	182 (87,1)	400 (89,9)	47 (97,9)	177 (87,2)	299 (87,9)	59 (93,7)
Pacientes con 2 FRCpiQT, n (%) IC del 95%	67 (10,2) 8,1-12,8	26 (12,4)	41 (9,2)	1 (2,1)	24 (11,8)	38 (11,2)	4 (6,3)
Pacientes con ≥3 FRCpiQT, n (%) IC del 95%	5 (0,8) 0,3-1,8	1 (0,5)	4 (0,9)	0 (0)	2 (1)	3 (0,9)	0 (0)

FRCpiQT: fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT; IC: intervalo de confianza.

Tabla 2

FRCpiQT por rango de medicamentos prescritos

FRCpiQT	7-10 medicamentos	11-14 medicamentos	≥15 medicamentos
Total de pacientes incluidos en el estudio	1.708	708	182
Total de sujetos con FRCpiQT, n (%)	347 (20,3)	223 (31,5)	84 (46,2)
Total de FRCpiQT, n (%)	379 (51,8)	255 (34,9)	97 (13,3)
Media de FRCpiQT por paciente, n (%)	1,09	1,14	1,15
Pacientes con 1 FRCpiQT, n (%)	317 (83,6)	193 (75,7)	72 (74,2)
Pacientes con 2 FRCpiQT, n (%)	28 (7,4)	28 (11)	11 (11,3)
Pacientes con ≥3 FRCpiQT, n (%)	2 (0,5)	2 (0,8)	1 (1)

FRCpiQT: fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT; IC: intervalo de confianza.

de prescripciones fueron: 53,8% subgrupo N06AB (antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), 11,5% subgrupo C01B (antiarrítmicos de clases I y III), 9,3% subgrupo N03F (agentes propulsivos), 9,3% subgrupo N05A (antipsicóticos) y 8,3% subgrupo J01MA (fluoroquinolonas).

Se identificaron 25 principios activos con riesgo conocido de piQT, entre los cuales los más frecuentes fueron escitalopram (35,9%), citalopram (17,9%) y domperidona (9,3%). En la tabla 3 se muestran los 25 FRCpiQT identificados en nuestra población de estudio y su frecuencia, por sexos y franjas de edad.

Tabla 3

FRCpiQT identificados en nuestra población de estudio y su frecuencia, n (%)								
Código ATC Subgrupo terapéutico FRCpiQT	Principio activo de FRCpiQT	Total de pacientes con FRCpiQT (n= 654, %)	Hombres con FRCpiQT (n= 209, %)	Mujeres con FRCpiQT (n= 445, %)	Pacientes de 66-69 años con FRCpiQT (n= 48, %)	Pacientes de 70-79 años con FRCpiQT (n= 203, %)	Pacientes de 80-89 años con FRCpiQT (n= 340, %)	Pacientes de ≥90 años con FRCpiQT (n= 63, %)
N06AB	Escitalopram	235 (35,9)	69 (33)	166 (37,3)	15 (31,3)	57 (28,1)	139 (40,9)	24 (38,1)
N06AB	Citalopram	117 (17,9)	32 (15,3)	85 (19,1)	4 (8,3)	34 (16,7)	71 (20,9)	8 (12,7)
A03FA	Domperidona	61 (9,3)	14 (6,7)	47 (10,6)	4 (8,3)	23 (11,3)	29 (8,5)	5 (7,9)
N06DA	Donepezilo	49 (7,5)	10 (4,8)	39 (8,8)	0 (0)	10 (4,9)	32 (9,4)	7 (11,1)
C01BD	Amiodarona	47 (7,2)	24 (11,5)	23 (5,2)	4 (8,3)	13 (6,4)	27 (7,9)	3 (4,8)
J01MA	Levofloxacino	37 (5,7)	18 (8,6)	19 (4,3)	3 (6,3)	9 (4,4)	17 (5)	8 (12,7)
N05AL + N05BA	Sulpirida + sulpirida combinaciones	31 (4,7)	7 (3,3)	24 (5,4)	2 (4,2)	12 (5,9)	16 (4,7)	1 (1,6)
R06AX	Ebastina	30 (4,6)	11 (5,3)	19 (4,3)	6 (12,5)	10 (4,9)	10 (2,9)	4 (6,3)
C01BC	Flecainida	25 (3,8)	4 (1,9)	21 (4,7)	1 (2,1)	16 (7,9)	8 (2,4)	0 (0)
N05AD	Haloperidol	17 (2,6)	7 (3,3)	10 (2,2)	0 (0)	7 (3,4)	6 (1,8)	4 (6,3)
J01MA	Ciprofloxacino	16 (2,4)	11 (5,3)	5 (1,1)	1 (2,1)	4 (2)	11 (3,2)	0 (0)
P01BA	Hidroxicloroquina	14 (2,1)	2 (1)	12 (2,7)	2 (4,2)	9 (4,4)	1 (0,3)	2 (3,2)
B01AC	Cilostazol	11 (1,7)	10 (4,8)	1 (0,2)	3 (6,3)	6 (3)	2 (0,6)	0 (0)
N05AL	Levosulpirida	10 (1,5)	2 (1)	8 (1,8)	1 (2,1)	5 (2,5)	4 (1,2)	0 (0)
J01FA	Azitromicina	8 (1,2)	2 (1)	6 (1,3)	2 (4,2)	3 (1,5)	3 (0,9)	0 (0)
G04BD	Cloruro de tropsio	6 (0,9)	4 (1,9)	2 (0,4)	1 (2,1)	2 (1)	3 (0,9)	0 (0)
G04CA	Alfuzosina	4 (0,6)	4 (1,9)	0 (0)	0 (0)	3 (1,5)	0 (0)	1 (1,6)
N05AA	Levomepromazina	3 (0,5)	2 (1)	1 (0,2)	0 (0)	2 (1)	1 (0,3)	0 (0)
C01BA	Disopiramida	2 (0,3)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
C07AA	Sotalol	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,4)	0 (0)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)
A04AA	Ondansetrón	2 (0,3)	1 (0,5)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,3)	0 (0)
J01FA	Claritromicina	1 (0,2)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
J01FA	Eritromicina	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
J01MA	Moxifloxacino	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
C01BD	Dronedarona	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)

ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System; FRCpiQT: fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT; IC: intervalo de confianza.

La AEMPS ha publicado alertas de seguridad de FRCpiQT, como escitalopram, citalopram, domperidona y ondansetrón, que en nuestro estudio representaron el 35,9, 17,9, 9,3 y 0,3%, respectivamente. De los 355 pacientes en tratamiento con citalopram (n= 117) o escitalopram (n= 238), 352 (99,1%) superaban la dosis máxima recomendada por la AEMPS en mayores de 65 años.

Se realizaron intervenciones farmacoterapéuticas sobre 515 (70,5%) prescripciones de FRCpiQT (n= 731). Los principios activos con mayor número de intervenciones fueron escitalopram (31,5%), citalopram (16,5%), domperidona (10,7%), amiodarona (7,6%) y donepezilo (6,4%).

El 32,2% de las recomendaciones fueron aceptadas por el médico, y el 3,5% fueron consideradas no evaluables (el 2,1% por fallecimiento del paciente y el 1,4% por no disponer de datos del paciente tras la intervención). Las recomendaciones más aceptadas por el médico fueron: sulpirida (64,7%), domperidona (54,7%), antiinfecciosos de uso sistémico (fluoroquinolonas y macrólidos) (48,3%), amiodarona (28,2%), escitalopram (23,9%), donepezilo (21,9%) y citalopram (19,5%).

El 32,7% de los pacientes con FRCpiQT habían fallecido a los 3 años.

Discusión

Dadas las características de la población seleccionada en nuestro estudio (edad avanzada, polimedición [≥ 7 medicamentos], alta prevalencia de patología cardiovascular y otros factores de riesgo asociados a la prolongación del intervalo QT), se consideró prioritario revisar las prescripciones de FRCpiQT y conocer su prevalencia.

En nuestro estudio, un 25,2% de los pacientes (654/2.598) tenían, al menos, 1 FRCpiQT, el 10,2% 2 y el 0,8% ≥ 3 ; el 62,9% eran mujeres y la media de edad fue de $79,7 \pm 7,5$ años, todos ellos tomando ≥ 7 medicamentos. Resultados similares se han comunicado en un estudio realizado en Brasil en pacientes ambulatorios, con una media de edad de 75 ± 8 años (rango: 60-94), un 60,7% mujeres, en el que el 33,1% tenía, al menos, 1 FRCpiQT ($p= 0,07$) y el 41,7% eran polimeditados (≥ 5 medicamentos)²⁶. En otro estudio

realizado en Estados Unidos (Carolina del Norte), también en pacientes ambulatorios (un 74% mujeres), el 22,8% tenía algún FRCpiQT, el 9,4% ≥ 2 , o 1 asociado a otro que inhibía su eliminación, el 0,7% ≥ 3 y el 22% de los pacientes mayores de 65 años ≥ 2 FRCpiQT²⁷. También se han encontrado prevalencias de QT prolongado similares (26%), pero con predominio en pacientes de sexo masculino (71%) en otros estudios²⁸. En un estudio realizado en pacientes ingresados, con una media de edad de 69,5 años (un 52,1% mujeres) y una media de 4 medicamentos por paciente, el 20,5% tenía, al menos, 1 FRCpiQT y un 5,3% ≥ 2 ²⁹. En otro estudio realizado en un centro socio-sanitario, el 23% de los residentes tenía, al menos, 1 FRCpiQT³⁰.

También se han detectado prevalencias mayores de FpiQT. En un estudio realizado en pacientes hospitalizados en una Unidad de Medicina Interna³¹, con una media de edad de $79,65 \pm 8,27$ años (un 40,8% hombres), el 89,7% tenía 1 FpiQT. En otro estudio llevado a cabo en pacientes con una media de edad de 81 años (un 67% mujeres) y una media de 8 fármacos por paciente, el 58,7% recibieron, al menos, 1 FpiQT y el 22,1% ≥ 2 ³². En una revisión sistemática de casos publicados de TdP inducida por fármacos en pacientes de edad avanzada (≥ 80 años; rango: 80-97), a más del 50% se les prescribió un FRCpiQT³³.

En un estudio realizado en España (Zamora) en el ámbito de la atención primaria de salud³, en el que el 57,5% de los pacientes eran mayores de 65 años y un 64% mujeres, se apreció que un 3,2% de los mayores de 18 años estaba en tratamiento con, al menos, 1 FRCpiQT³.

Los estudios revisados muestran una gran variabilidad en la prevalencia de FRCpiQT al utilizar diferente metodología y clasificaciones de estos fármacos, y se realizaron en diferentes ámbitos asistenciales.

En nuestro estudio se identificaron un total de 731 FRCpiQT (2,8%), con una media de 1,12 por paciente; el 29,6% tenía 80-89 años de edad y el 46,2% tomaba ≥ 15 medicamentos. La hipertensión fue el factor de riesgo más frecuente entre los que predisponen a la piQT, después de la edad. Todos los pacientes del estudio presentaban, al menos, un factor de riesgo (edad >65 años).

Actualmente continúa el debate sobre la relevancia clínica de la piQT³⁴⁻³⁶, ya que las altas tasas de prescripciones y coprescripciones de medicamentos con capacidad para inducir piQT no parecen coincidir con las altas tasas de arritmias documentadas y se observa cierta inconsistencia en los resultados³⁷. Tampoco está claro que la realización de un ECG antes de prescribir un FRCpiQT o durante el periodo de tratamiento sirva para predecir qué pacientes pueden desarrollar arritmias cardíacas graves, por lo que en principio no estaría recomendado realizar un ECG a todos los pacientes en quienes se considere utilizar un FRCpiQT³⁴, si bien la decisión debe individualizarse en cada paciente, sobre todo cuando se prescribe un FRCpiQT a un paciente con alto riesgo de desarrollar SQT o TdP³⁴, o se prescriben ≥ 2 FpiQT²⁷ o fármacos que alteran su metabolismo o excreción.

En nuestro estudio, el subgrupo farmacoterapéutico con mayor número de prescripciones fue el de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (NO6AB), entre los que escitalopram (35,9%) fue el más frecuente, seguido de citalopram (17,9%). En otros estudios, los antidepresivos estuvieron presentes en casi el 50% de los casos²⁷. En el estudio realizado en España ya comentado, los FRCpiQT más frecuentes fueron los antidepresivos (41,2%) y los antibióticos (40,4%), entre los que destacan azitromicina (27,7%), escitalopram (26,3%), citalopram (14,9%) y moxifloxacino (6,5%)³. En otros estudios, los más frecuentes fueron amiodarona, amitriptilina, nortriptilina, citalopram y fluoxetina²⁹. También se han comunicado como fármacos de uso más frecuente los antipsicóticos (26%)³⁰, los inhibidores de la bomba de protones³¹ y los diuréticos³⁸.

En los estudios que evalúan la aceptación de las recomendaciones del farmacéutico por el médico, se han encontrado tasas mayores de aceptación, probablemente debido a la vía de comunicación con el clínico, que se realizó con notas informativas escritas.

El estudio tuvo varias limitaciones. Por ejemplo, se utilizaron los registros de la historia clínica y solo la medicación prescrita por el médico en el programa Turriano®, por lo que nuestros resultados pueden estar infraestimados. Otra de las limitaciones del estudio es que no se puede concluir que los resultados obtenidos se deban únicamente a nuestra intervención. No obstante,

la información facilitada a los médicos será de utilidad para revisar la prescripción de FRCpiQT en pacientes de riesgo y realizarles un seguimiento más estrecho, mejorando así su seguridad.

La fortaleza de este estudio reside en el elevado número de pacientes analizados, que puede considerarse bastante representativo de la población mayor atendida en el ámbito de la atención primaria o, al menos, de nuestra Área de Salud.

Cabe subrayar que este estudio fue clave para que los farmacéuticos iniciaran la revisión de los tratamientos en colaboración con los médicos del área y una oportunidad para integrarse en el equipo multidisciplinario. El valor añadido que el farmacéutico aporta al proceso de utilización de medicamentos ha sido documentado por diversos autores, incidiendo fundamentalmente en un aumento de la efectividad^{39,40}, la seguridad^{41,42} y la eficiencia^{43,44}.

Conclusiones

La proporción de pacientes con prescripción de FRCpiQT se considera relevante, teniendo en cuenta que tenían además otros factores de riesgo (edad avanzada, polimedición, multimorbilidad). Su identificación y comunicación al médico responsable permite adaptar el tratamiento farmacológico a la situación particular del paciente en cada momento.

Los resultados del estudio sugieren la conveniencia de las intervenciones farmacéuticas. La integración de un farmacéutico en los equipos multidisciplinarios de atención primaria facilitarían la detección y la resolución de problemas relacionados con el uso de FRCpiQT. ■

Bibliografía

1. Rodríguez-Manteca M, Ribes Tur F, Quiles J. Medicamentos que afectan al intervalo QT. FMC. 2018; 25(5): 302-307 [DOI: 10.1016/j.fmc.2017.06.010].
2. INFAC. Medicamentos e intervalo QT; 2013. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_21_n_6_Medicamentos_intervalo_QT.pdf

En este artículo se han expuesto algunos de los resultados de la tesis doctoral «Intervenciones farmacéuticas en atención primaria para la mejora de la prescripción farmacológica en pacientes ancianos polimedados», del programa Farmacia Social de la Universidad de Granada, previos a su defensa.

3. Hernández-Arroyo MJ, Díaz-Madero A, Menacho-Miguel D. Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT. *Farm Hosp.* 2015; 39(5): 227-239.
4. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Directriz E14 de la ICH (ICH Topic E 14). The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. Step 5. Note for Guidance on the Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (CHMP/ICH/2/04). November 2005 CHMP/ICH/2/04. Disponible en: http://www.qts-interval-prolongation-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-drugs-step-5_en.pdf
5. Rubio Álvaro N, Tejedor Prado P, Hidalgo Correas FJ, García Díaz B. Grave prolongación del intervalo QT por venlafaxina. *Farm Hosp.* 2014; 38(5): 445-450.
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. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129357.pdf>
7. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1.013-1.022.
8. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA). Boletines de la AEMPS [consultado en marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/home.htm>
9. Bello A. Cardiotoxicidad inducida por fármacos: síndrome de QT prolongado con potencial arritmogénico. *Repertorio Medicina y Cirugía.* 2020 [DOI: doi.org/10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.865].
10. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(12) [pii: e007724] [DOI: 10.1161/JAHA.117.007724].
11. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and arrhythmia of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *Sci World J.* 2012; 1-8.
12. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibley 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: 934-947.
13. Konstantopoulou A, Tsirikas S, Asvestas D, Korantzopoulos P, Letsas KP. *World J Cardiol.* 2013; 5: 175-185 [DOI: <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v5.i6.175>].
14. Kaufman ES. *HeartRhythm.* 2009; 6: 51S-55S [DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.02.009>].
15. Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J.* 2002; 143(1): 7-14 [DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2002.120295>].
16. Ridruejo Sáez R, Zalba Etayo B, Civeira Murillo E, Montes Castro N, Munárriz Hinojosa J. Síndrome de QT largo adquirido en pacientes ingresados en UCI. *Med Intensiva.* 2005; 29(7): 379-383.
17. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 45: 415-427.
18. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(13): 1.639-1.650 [DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.063].
19. Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos? *Med Clin (Barc).* 2015; 144(6): 269-274.
20. Vlachos K, Georgopoulos S, Efreimidis M, Sideris A, Letsas KP. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2006; 9: 117-127 [DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1586/17512433.2016.1100073>].
21. Woosley RL, Heise CW, Gallo T, Woosley RD, Romero KA. Disponible en: <https://crediblemeds.org/ndfa-list/>, QTFactors List, AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. Disponible en: <http://www.crediblemeds.org/>
22. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine.* 2003; 82: 282-290.
23. Álvarez E, Vieira S, García-Moll X. Citalopram, escitalopram y QT largo: ¿alerta o alarma? *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2014; 7: 147-150.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/>
25. World Health Organization (WHO). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC index. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/index/>
26. Prado NFV, Turini AE, Bollis GT, Linhares F, Tieppo A, Devens LT, et al. Long QT syndrome. *Geriatr Gerontol Aging.* 2017; 11(2): 99-102.
27. 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(2): 135-141 [DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01455-9] [PMID: 12586234].
28. Ginzo Cañete AD. Intervalo QTc prolongado en pacientes adultos. *Rev Virtual Soc Parag Med Int.* 2015; 2(2): 9-22.
29. Martins JM, Pires de Figueiredo T, Coelho Costa S, Moreira Reis AM. Medicamentos que podem induzir prolongamento do intervalo QT utilizados por idosos em domicílio. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2015; 36(2): 297-305. ISSN 1808-4532.
30. Christensen L, Turner JR, Peterson GM, Naunton M, Thomas J, Yee KC, et al. Identification of risk of QT prolongation by pharmacists when conducting medication reviews in residential aged care settings: a missed opportunity? *J Clin Med.* 2019; 8: 1866 [DOI: 10.3390/jcm8111866].
31. Rossi M, Marzi F, Natale M, Porceddu A, Tuccori M, Lazzarini PE, et al. Drug-associated QTc prolongation in geriatric hospitalized patients: a cross-sectional study in internal medicine. *Drugs Real World Outcomes.* 2021; 8(3): 325-335 [DOI: 10.1007/s40801-021-00234-x] [Epub 2021 Apr 8. PMID: 33834380; PMCID: PMC8324728].
32. Schächtele S, Tümena T, Gaßmann KG, Fromm MF, Maas R. Co-prescription of QT interval prolonging drugs: an analysis in a large cohort of geriatric patients. *PLoS One.* 2016; 11(5): e0155649 [DOI: 10.1371/journal.pone.0155649].
33. Jakobson G, Carmel NN, Lotan D, Kremer A, Justo D. Reckless administration of QT interval-prolonging agents in elderly patients with drug-induced torsade de pointes. *Z Gerontol Geriatr.* 2018; 51(1): 41-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00391-016-1155-5>

34. Trinkley KE, Page RL 2nd, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29(12): 1.719-1.726 [DOI: 10.1185/03007995.2013.840568. PMID: 24020938].
35. Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, Jensen HK, Toft E, Nielsen J, et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J.* 2014; 35(20): 1.306-1.315 [DOI: 10.1093/eurheartj/ehu100. PMID: 24644307].
36. Beitland S, Platou ES, Sunde K. Drug-induced long QT syndrome and fatal arrhythmias in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58(3): 266-272 [DOI: 10.1111/aas.12257] [PMID: 24397608].
37. Tisdale JE. What causes some patients with drug-induced QT interval prolongation to develop torsades de pointes but not others? The elusive missing link. *Drugs Aging.* 2014; 31(8): 577-579 [DOI: 10.1007/s40266-014-0199-8] [PMID: 25023065].
38. Khan Q, Ismail M, Haider I, Ali Z. Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug-drug interactions in a cohort of medical inpatients. *J Formos Med Assoc.* 2019; 118(1 Pt 1): 109-115 [DOI: 10.1016/j.jfma.2018.01.016] [Epub 2018 Feb 17. PMID: 29458991].
39. Paulos CP, Nygren CE, Celedon C, Carcamo CA. Impact of a pharmaceutical care program in a community pharmacy on patients with dyslipidemia. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(5): 939-943.
40. Kane SL, Weber RJ, Dasta JF. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Med.* 2003; 29(5): 691-698.
41. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 1999; 282: 267-270.
42. Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA. Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2002; 59(21): 2.089-2.092.
43. Gandhi PJ, Smith BS, Tataronis GR, Maas B. Impact of a pharmacist on drug costs in a coronary care unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2001; 58(6): 497-503.
44. Guignard AP, Couray-Targe S, Colin C, Chamba G. Economic impact of pharmacists' interventions with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann Pharmacother.* 2003; 37(3): 332-338.