



FACULTAD  
DE MEDICINA

UVa

# TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

---

PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT  
ASOCIADA A FÁRMACOS. ANÁLISIS DE  
DATOS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE  
FARMACOVIGILANCIA.

**Autora**

Debla González Camisón

**Tutora Académica**

María Sainz Gil

**Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid**

Departamento de Biología Celular, Histología y  
Farmacología

Curso académico 2020-2021

Valladolid, Mayo de 2020



## RESUMEN

**Introducción.** La prolongación del intervalo QT (pQT) es una patología potencialmente mortal. Puede ser congénita o adquirida, siendo los fármacos la causa más frecuente de esta segunda. Muchos fármacos se han relacionado con la pQT. Las actividades de farmacovigilancia proporcionan datos para identificar nuevos riesgos asociados a medicamentos, salvando las limitaciones de estudios precomercialización. El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) se encarga de estas tareas en nuestro país.

**Objetivos.** Conocer las características de los casos de pQT y *Torsade de Pointes* (TdP) sospechosos de haber sido inducidos por fármacos.

**Material y método.** Estudio observacional descriptivo y analítico en la base de datos del SEFV-H, FEDRA.

**Resultados.** La pQT supone un pequeño porcentaje de las RAMs notificadas en España, duplicado durante la pandemia por Covid-19. Los pacientes son principalmente adultos con escasas diferencias por sexo. Durante la pandemia, predominan los mayores de 65 años. De entre los antecedentes recogidos en los casos, la mitad eran de riesgo para pQT. La amiodarona es el fármaco más notificado, seguido por azitromicina, ritonavir y lopinavir (tratamiento de la Covid-19). Por ATC, predominan fármacos del sistema nervioso (representados, sobre todo, por tratamientos psiquiátricos). La mayoría de casos son graves. Su mortalidad se incrementa durante la pandemia y a medida que disminuye la edad. La risperidona es el fármaco más notificado en los casos mortales y, por grupos, fármacos para tratamientos psiquiátricos, seguidos de aquellos para el tratamiento de la Covid-19. Un tercio de los fármacos implicados en más de un caso mortal son de riesgo condicionado a altas dosis o uso en interacción y la mitad de los casos mortales tienen dos o más fármacos sospechosos. Se identifican 3 posibles señales con sacubitrilo, valsartán y ceftriaxona para la pQT.

**Conclusiones:** La pQT no se notifica con mucha frecuencia, pero destaca por su gravedad. Las interacciones pueden aumentar la gravedad de los casos, como se ha visto en el tratamiento de la Covid-19. El conocimiento de este riesgo es esencial para prevenirlo, y por ello es especialmente importante en el uso de fármacos distintos a los cardiovasculares, donde el control electrocardiográfico es menor. Los sistemas de farmacovigilancia son útiles para identificar riesgos nuevos asociados a medicamentos.

*Palabras clave:* prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes, farmacovigilancia, reacción adversa a medicamento, electrocardiograma.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	3
1.1 PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT O SÍNDROME DE QT LARGO.....	3
1.2 SÍNDROME DE QT LARGO ADQUIRIDO POR FÁRMACOS .....	3
1.3 FARMACOVIGILANCIA Y SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA.....	4
2. JUSTIFICACIÓN.....	5
6. OBJETIVOS.....	5
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
7.5 ANÁLISIS DE DATOS .....	7
7.7 CONSIDERACIONES ÉTICO-LEGALES .....	7
8. RESULTADOS .....	7
8.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS CASOS NOTIFICADOS .....	7
8.2 DESCRIPCIÓN DE LOS FÁRMACOS IMPLICADOS.....	8
9.3 DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS.....	11
10.2 DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	16
11. CONCLUSIONES .....	17
12. BIBLIOGRAFÍA.....	18
13. ANEXOS.....	21
Anexo 1.....	21
Anexo 2.....	21
Anexo 3.....	23
Anexo 4.....	24
Anexo 5.....	25

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT O SÍNDROME DE QT LARGO**

El intervalo QT es la representación electrocardiográfica de la sístole ventricular. Incluye desde el complejo QRS (despolarización) hasta el final de la onda T (repolarización completa). La prolongación del intervalo QT (pQT) traduce un enlentecimiento de la repolarización y se define por una longitud del intervalo superior a 450 milisegundos (ms) en hombres y 460 ms en mujeres y antes de la pubertad (QT corregido por frecuencia cardiaca según la fórmula de Bazett) <sup>1</sup>. Ver **Anexo 1**.

La pQT puede resolverse de manera espontánea o degenerar en *Torsade de Pointes* (TdP), arritmia que, a su vez, puede degenerar en fibrilación ventricular y muerte súbita <sup>2</sup>. Al ser un signo electrocardiográfico, con frecuencia, clínicamente anodino, es fundamental conocer sus potenciales causas para una correcta prevención y detección precoz. Una vez que los síntomas han aparecido (palpitaciones, hipotensión, síncope), el pronóstico se ensombrece ya que, en muchos casos, ya ha degenerado a TdP <sup>3</sup>.

El Síndrome del QT largo puede ser hereditario (canalopatía congénita de herencia autosómica dominante o recesiva) o adquirido. Su tratamiento será etiológico (retirada del fármaco, corrección de alteraciones hidroelectrolíticas, etc.) además, del propio de la arritmia si aparece: sulfato de magnesio y/o potasio intravenoso, cardioversión eléctrica, incluso, desfibrilación según gravedad y persistencia <sup>1-4</sup>.

### **1.2 SÍNDROME DE QT LARGO ADQUIRIDO POR FÁRMACOS**

La causa más frecuente de una pQT adquirida es el empleo de fármacos <sup>5</sup>. Se postula un mecanismo basado en el bloqueo de los canales de potasio HERG, lo que disminuye la salida del ión enlenteciendo la repolarización <sup>14,15</sup>.

Existen 16 subgrupos terapéuticos con riesgo definido de pQT y otros con riesgo posible o condicionado, incluyendo 293 principios activos <sup>5</sup>. Estos listados se encuentran en *CREDIBLEMEDS®*, recurso *on-line* del *Arizona Center for Education and Research on Therapeutics* (AZCERT). El AZCERT trabaja junto a la *Food and Drugs Administration* (FDA) en la toma de decisiones al respecto del empleo de estos fármacos en Estados Unidos <sup>8</sup>.

Algunos fármacos han sido retirados del mercado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) por un alto riesgo de pQT, entre ellos, el astemizol (2003) o la cisaprida (2004) <sup>9,10</sup>. Del mismo modo, la AEMPS ha publicado notas informativas al respecto para hidroxiclороquina, cloroquina, escitalopram, ondansetrón, o domperidona <sup>11</sup>. De hecho, en los inicios de la pandemia por COVID-19, la Organización Mundial de la Salud (OMS, Julio 2020) interrumpía los grupos de tratamiento con hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir incluidos en el ensayo clínico "Solidaridad" sobre tratamientos contra la COVID-19 debido a un desbalance beneficio-riesgo relacionado, en gran medida, con la pQT <sup>12</sup>.

Pese a que los fármacos sean la principal causa de pQT adquirida, la pQT/TdP, asociada al empleo aislado de uno de estos fármacos, no es muy frecuente. Su importancia radica en el amplio uso de estos fármacos, la gravedad de la RAM y en la posibilidad de prevención mediante monitorización y control de factores de riesgo <sup>2,13</sup>.

Estos factores de riesgo se pueden dividir en "no modificables", útiles de cara a la prescripción y determinación de la monitorización y, "modificables", los cuales se pueden controlar de forma previa a la prescripción. Entre los factores de riesgo no modificables se encuentra la genética. Se dispone de un listado de fármacos a evitar ante un caso congénito. Además, puede existir cierta predisposición debido a polimorfismos genéticos <sup>3,7,13</sup>. Los factores no modificables, incluyen también la edad avanzada y el sexo femenino, relacionado, probablemente, con un intervalo QT fisiológico más largo <sup>3,13</sup>. Finalmente, se ha visto predisposición a la pQT en determinadas patologías: cardiopatías estructurales, trastornos del ritmo cardiaco de base, trastornos que cursen con desequilibrios hidroelectrolíticos (anorexia, bulimia, diabetes mellitus), insuficiencia renal o hepática y enfermedades tiroideas <sup>3,6</sup>. Entre los factores modificables se incluyen trastornos hidroelectrolíticos (hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia) y pautas de riesgo: dosis altas, infusiones rápidas intravenosas, administración junto a diuréticos tiazídicos o del asa, glucocorticoides o beta-adrenérgicos, con inhibidores del citocromo P-450 o empleo simultáneo dos más fármacos que prolonguen el QT <sup>9,13</sup>.

### **1.3 FARMACOVIGILANCIA Y SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA**

La OMS define farmacovigilancia como "la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con los fármacos" <sup>16</sup>.

En este proyecto se pretende describir los casos de pQT notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H). El SEFV-H es la estructura fundamental en España para continuar con la supervisión de un medicamento una vez comercializado. Está integrado por 17 centros Autonómicos coordinados por la AEMPS y se encarga de identificar, cuantificar, evaluar y registrar toda sospecha de RAM (reacción adversa a medicamento). De esta manera, se salvan las limitaciones de los ensayos clínicos precomercialización <sup>17,18</sup>.

Esto se lleva a cabo mediante un sistema de notificación espontánea de sospechas de RAM, de obligado cumplimiento para todo profesional sanitario y voluntario para la población general a través de [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es), la versión *on-line* de la tarjeta amarilla. Todos estos datos quedan registrados en la base de datos del SEFV-H, FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) <sup>17,18</sup>. Las bases de datos de farmacovigilancia proporcionan información muy útil para identificar nuevos riesgos asociados al uso de fármacos.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

La pQT es un marcador de riesgo de arritmias fatales y, su principal causa, es el uso de fármacos <sup>5</sup>. El hecho de que esta RAM curse, con frecuencia, de forma asintomática hasta estadios fatales hace que, el conocimiento de los principales fármacos implicados y los factores que incrementan el riesgo resulte fundamental para garantizar la seguridad del paciente <sup>3,11</sup>.

## **6. OBJETIVOS**

Describir los casos de pQT y TdP asociados a medicamentos notificados al SEFV-H.

### Objetivos específicos:

- Conocer las características demográficas de los pacientes implicados.
- Conocer los fármacos que con más frecuencia se notifican asociados a esta RAM.
- Conocer las características de la RAM.
- Conocer qué se ha notificado con respecto a esta RAM con los fármacos usados para el tratamiento de la Covid 19.
- Identificar señales, posibles nuevas asociaciones entre fármacos y la pQT.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional descriptivo y analítico de casos de sospecha de pQT o TdP notificados al SEFV-H. La población incluyó todo tipo de pacientes sin restricciones por edad o sexo. La muestra se compuso de todos los casos de pQT/TdP notificados al SEFV-H desde su origen (1985) hasta la actualidad (noviembre de 2020). La búsqueda se llevó a cabo en la base de datos del SEFV-H, FEDRA.

Las bases de datos de farmacovigilancia utilizan el diccionario MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Authorities*) para la codificación de las RAMs. Los términos se encuentran estructurados en 5 niveles, desde el carácter más amplio hasta el más específico. Por orden de jerarquía estos niveles son: SOC (*System Organ Class*), clasificación por órganos y sistemas; HLG (High Level Group Term); HLT (*High Level Term*); PT (*Preferred Term*): términos preferentes (signo, síntoma, enfermedad, diagnóstico, exploración complementaria, procedimiento médico, quirúrgico o antecedente) y LLT (*Lowest Level Term*), términos del nivel más bajo (dan un mayor grado de especificidad o sinónimos a cada PT) <sup>19</sup>. Para la búsqueda de los casos de pQT y TdP se utilizó una Consulta Normalizada en MedDRA (SMQ, por sus siglas en inglés) incluyendo los términos: “Intervalo QT de electrocardiografía anormal”, “Intervalo QT de electrocardiografía prolongado”, “Síndrome de QT largo”, “Síndrome del segmento QT largo congénito”, “Taquicardia ventricular” o “*Torsade de pointes*”.

### **Filtros de búsqueda:**

- Tipo de notificación: Espontánea, excluidos casos procedentes de estudios
- Principios activos: No habrá restricciones por tipo de fármaco.
- Fecha de alta en FEDRA: desde el 01/01/1985 hasta el 18/11/2020.
- RAM: Torsade de pointes/prolongación del intervalo QT (SMQ).
- Caso válido.
- No anulado (excluye casos anulados).

**Criterios de exclusión:** Casos anulados, no válidos y procedentes de estudios (dadas las características que diferencian estas notificaciones de las notificaciones espontáneas).

El Covid 19 ha modificado los patrones de notificación al SEFV-H, por lo que, aunque no habrá restricciones por fechas se cubrirá desde el inicio de las actividades de farmacovigilancia en España hasta la actualidad (1985-2020), se establecerán dos periodos: preCovid, de 1985 al 29-02-2020 y postCovid del 01-03-2020 al 18-11-2020.



## **7.5 ANÁLISIS DE DATOS**

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables de interés que incluye estadísticos de resumen y frecuencias, presentados en forma de tablas o gráficos. Cuando se identificó algún fármaco implicado en más de 10 casos y para el que no estaba descrita la RAM, se realizó un análisis de desproporcionalidad. Este análisis está basado en el estadístico ROR (*Reporting Odds Ratio*) y estima el riesgo de notificación de la reacción de interés con un fármaco determinado, comparado con la notificación para otros fármacos. Además, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad, calculando los ROR en el periodo preCovid (hasta 29/02/2020) para excluir las pQT notificadas con los tratamientos para la COVID-19 que podrían suponer un sesgo.

## **7.7 CONSIDERACIONES ÉTICO-LEGALES**

Este trabajo se ha desarrollado bajo la tutela del Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León, perteneciente al SEFV-H. Se ha trabajado con datos anonimizados, recogidos en FEDRA bajo un número de caso (ID), por lo que no ha habido acceso a datos de carácter personal y la confidencialidad de los pacientes está garantizada. El Comité Ético de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este emitió el dictamen favorable para el desarrollo de este proyecto (número PI-21-2167) a 11 de febrero de 2021.

## **8. RESULTADOS**

### **8.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS CASOS NOTIFICADOS**

Desde el origen del SEFV-H (1985) hasta el 18 de noviembre de 2020 se han notificado de forma espontánea un total de 322.923 casos de sospechas de RAMs, de las cuales 475 (0,14%) son casos de pQT o TdP. En el periodo preCovid, se notificaron 430 casos (90,5%) de un total de 307.922 casos en FEDRA y en el periodo postCovid hubo 45 casos (9,5%) de un total de 15.001. El 67% procedía del ámbito intrahospitalario, un 9% del extrahospitalario y el resto se desconocía. El 65% de los casos fueron notificados por médicos (308), el 19% por farmacéuticos (92), el 13% por profesionales sanitarios no especificados (60) y el 1% (5) por usuarios. En los 10 casos restantes se desconocía el notificador (2%).

El 52% fueron hombres (247) y el 46% mujeres (220), en 8 casos no se reportó el sexo (2%) [preCovid: mujeres, 47%; hombres, 51% y postCovid: mujeres, 38 %; hombres,

58%]. Las edades notificadas oscilan desde 26 días a 95 años (mediana, 60 años). Por edades, el 50 % fueron adultos, el 38 % mayores de 65 años, el 3% niños, el 2% adolescentes, el 1% lactantes y un 0,4% recién nacidos. No se reportó la edad de 23 pacientes (5%). En el periodo postCovid, la mediana de edad fue mayor, siendo el grupo de mayores de 65 años el más frecuente en este periodo (53%). Ver **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes

N.º casos		preCovid	postCovid	Periodo total
		430	45	475
<b>Sexo</b>	Hombres	221 (51%)	26 (58%)	247 (52%)
	Mujeres	203 (47 %)	17 (38%)	220 (46%)
	Desconocido	6 (0%)	2 (4%)	8 (2%)
<b>Edad (años)</b>	Rango	0,42 – 95	0,07 – 87 años	26 días – 95
	Mediana	59	69	60
<b>Grupos de edad:</b>				
Anciano (> 65 años)		158 (37%)	24 (53%)	182 (38%)
Adulto (18-65 años)		224 (52%)	15 (33%)	239 (50%)
Adolescente (12-17 años)		8 (2%)	1 (2%)	9 (2%)
Niño (2-11 años)		15 (3%)	1 (2%)	16 (3%)
Lactante (28 días-23 meses)		3 (1%)	1 (2%)	4 (1%)
Recién nacido (0-27 días)		1 (0,02%)	1 (2%)	2 (0,4%)
Desconocido		21 (5%)	2 (4%)	23 (5%)

Se indicaban los antecedentes en 150 de los 475 casos (32%), De estos, el 50 % (75) presentaban patologías de riesgo para pQT (**tabla 2**).

**Tabla 2.** Factores de riesgo para incremento del intervalo QT presentes en los casos.

Factor de riesgo	N.º de pacientes* (%)
Cardiopatía estructural	30 (6,3%)
Alteraciones del ritmo cardiaco	29 (6,1%)
Alteraciones hidroelectrolíticas o síndromes asociados	27 (5,7%)
Disminución de la función renal	15 (3,1%)
Enfermedad tiroidea	4 (0,8%)

\*Un mismo paciente puede presentar más de un factor de riesgo

## 8.2 DESCRIPCIÓN DE LOS FÁRMACOS IMPLICADOS

Los 475 casos incluían 847 fármacos sospechosos de haber causado la RAM, correspondientes a 264 principios activos diferentes (no se han tenido en cuenta los fármacos concomitantes). De los 847 fármacos sospechosos, el 17% (145) fueron notificados en el periodo postCovid y el 83% (702) en el preCovid. Ver **Tabla 3**.

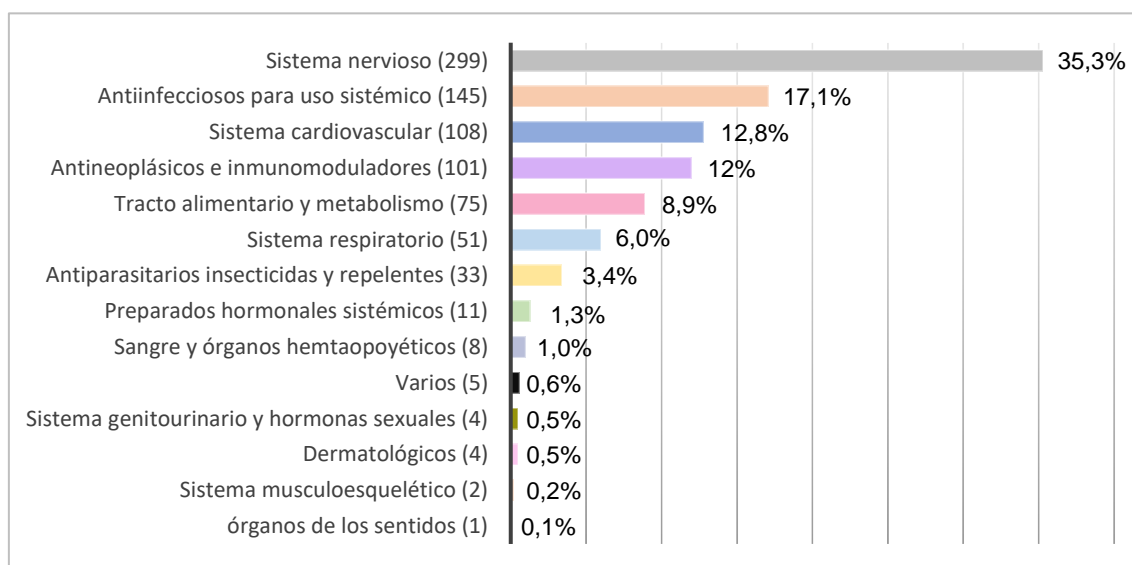
**Tabla 3.** Frecuencias de notificación para cada principio activo sospechoso.

	PRE-COVID (n=702)	POST-COVID (n=145)	TOTAL, GENERAL (n=847)
PRINCIPIO ACTIVO *	N.º de notificaciones (% del periodo)		N.º de notificaciones (% del total)
AMIODARONA	45 (6,4%)	3 (2,1%)	48 (5,7%)
HIDROXICLOROQUINA	2 (0,3%)	28 (18,3%)	30 (3,5%)
AZITROMICINA	7 (1%)	22 (15,2%)	29 (3,4%)
RITONAVIR	2 (0,3%)	23 (15,9%)	25 (2,9%)
LOPINAVIR		23 (15,9%)	23 (2,7%)
FLECAINIDA	18 (2,6%)	2 (1,4%)	20 (2,4%)
LEVOFLOXACINO	19 (2,7%)	1 (0,6%)	20 (2,4%)
CLOZAPINA	18 (2,6%)		18 (2,1%)
METADONA	16 (2,3%)		16 (1,9%)
ESCITALOPRAM	16 (2,3%)		16 (1,9%)
CITALOPRAM	15 (2,1%)	1 (0,6%)	16 (1,9%)
RISPERIDONA	15 (2,1%)		15 (1,8%)
OLANZAPINA	14 (2%)		14 (1,7%)
VENLAFAXINA	13 (1,9%)	1 (0,6%)	14 (1,7%)
VALSARTAN	11 (1,6%)		11 (1,3%)
OMEPRAZOL	10 (1,4%)		10 (1,2%)
SACUBITRILO	10 (1,4%)		10 (1,2%)
SERTRALINA	10 (1,4%)		10 (1,2%)
FLUOXETINA	10 (1,4%)		10 (1,2%)
CEFTRIAXONA		10 (6,9%)	10 (1,2%)

\* Solo se muestran aquellos principios activos con más de 9 notificaciones en total.

### Grupos de fármacos más notificados

Agrupando por ATC, encontramos la siguiente distribución de los fármacos (**Figura 1**).



**Figura 1.** Distribución de los fármacos, agrupados por jerarquía ATC.

El grupo de fármaco implicado con más frecuencia en la notificación de pQT son los fármacos del sistema nervioso, con 299 casos (35,3%). Dentro de este grupo, los notificados en más de 10 ocasiones han sido: 105 antipsicóticos (12,4%), 65 ansiolíticos (7,7%), 54 antidepresivos (6,4%), 16 (1,9%) fármacos para desórdenes adictivos, 12 (1,4%) antiepilépticos y 11 (1,3%) fármacos antidemencia. Le siguen 145 (17,1%) antiinfecciosos sistémicos, estos incluyen, con más de 10 notificaciones: 63 (7,4%) antivirales de acción directa, 28 (3,3%) quinolonas, 20 (2,4%) macrólidos-lincosmidas-estreptograminas, 15 (1,8%) como otros betalactámicos y 11 (1,3%) trimetoprima-sulfamidas. A continuación, encontramos los 108 (12,8%) fármacos del sistema cardiovascular (CV). Estos incluyen, con más de 10 notificaciones: 17 (2%) antiarrítmicos de clase I y III, 13 (1,5%) betabloqueantes, 11 (1,3%) bloqueantes del receptor de angiotensina II en combinaciones y 11 (1,3%) en monofármacos. De los 101 (12%) antineoplásicos e inmunomoduladores fueron notificados en más de 10 ocasiones: 34 (4%) antimetabolitos, 31 (3,7%) inmunosupresores y 20 (2,4%) clasificados como otros agentes antineoplásicos. El resto de grupos de fármacos se han notificado menos de un 10% de veces cada uno y pueden consultarse en el **anexo 2**.

De los 847 fármacos sospechosos, en 643 se conocía la indicación. La más frecuente, sin separar por periodos, fue el tratamiento de la COVID-19. **Ver tabla 4**.

**Tabla 4.** Frecuencia de las indicaciones recogidas en más de 10 fármacos.

<b>MOTIVO DE INDICACIÓN</b>	<b>N.º DE FÁRMACOS (%)</b>
<i>Tratamiento de infección por SARS CoV-2 (COVID-19)</i>	108 (12,8%)
<i>Uso de un fármaco para una indicación desconocida</i>	98 (11,6%)
<i>Depresión</i>	63 (7,4%)
<i>Fibrilación auricular</i>	32 (3,8%)
<i>Hipertensión</i>	32 (3,8%)
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	22 (2,6%)
<i>Neumonía</i>	18 (2,1%)
<i>Fibrilación y aleteo auricular</i>	13 (1,5%)

### **Medidas tomadas**

Tras la aparición de la RAM, de los 847 fármacos sospechosos, el 67,9% se retiraron (575), en un 2,4% se disminuyó la dosis (20), en un 8% no se modificó (64), en un 0,4% se incrementó (3) y en el 8,10%, no se pudieron tomar medidas (69). Para el 13,2% se desconoce la medida tomada (112 casos).

### 9.3 DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS

#### Gravedad y desenlace

El 96,6% de los casos fueron considerados graves (459) y el 3,4 % no graves (16). En el periodo pre-COVID, el 96,3% fueron graves (414) y el 3,7% no graves (16). En el periodo postCovid el 100 % de los casos fueron graves (45). Los criterios para considerar el caso grave pueden verse en la **tabla 5**.

**Tabla 5.** Distribución del número de casos en función de la gravedad y del criterio de gravedad.

	N.º Casos	% del total
<b>GRAVES</b>	<b>459</b>	<b>96,60%</b>
Pone en peligro la vida del paciente	168	35,40%
Síndrome médicamente significativo o importante	143	30,10%
Precisa ingreso hospitalario	102	21,50%
Mortal	29	6,10%
Prolonga hospitalización	14	2,90%
Produce una discapacidad/incapacidad	3	0,60%
<b>NO GRAVE</b>	<b>16</b>	<b>3,40%</b>

En cuanto al desenlace, el 67% se recuperaron (320 casos) (7% con secuelas) y un 6% de los casos fueron mortales (29). Un 12% de los casos (110) no se habían recuperado en el momento de la notificación (64% en proceso de recuperación) y, en un 15% (71) se desconocía el desenlace.

#### Descripción de casos mortales

De entre los 29 casos mortales registrados, el 86 % se habían notificado en el periodo preCovid (25) y el 14% en el periodo postCovid (4). Por sexos, encontramos 17 varones (59%), 10 mujeres (34%) y 2 de sexo desconocido (7%). La mayoría ocurrieron en la edad adulta (17 casos, 59%), seguidos por 8 mayores de 65 años (28%), con un solo caso en adolescentes (3%) y 2 en niños (7%). No se notificaron casos mortales en lactantes y recién nacidos. Para 1 caso se desconocía la edad. La mortalidad de cada uno de los grupos fue del 12,5% para niños, 11,1% en adolescentes, 7,1% en adultos y un 4,4% en ancianos. Ver **Anexo 3**.

En los 29 casos mortales estaban implicados 70 fármacos correspondientes a 45 principios activos diferentes (ver **Anexo 4**). En la **Tabla 6** se recogen los fármacos implicados en más de 2 casos mortales. El 48% de los casos (14) incluían al menos 2 fármacos sospechosos.

**Tabla 6.** *Fármacos sospechosos en más de 2 casos mortales.*

<b>Principio activo</b>	<b>Casos pre-Covid (%)</b>	<b>Casos post-Covid (%)</b>	<b>N.º de casos * (% de los casos mortales)</b>
Risperidona	6	0	6 (21%)
Hidroxicloroquina	0	4	4 (14%)
Prometazina	3	0	3 (10%)
Azitromicina	0	3	3 (10%)
Quetiapina	3	0	3 (10%)
Sertralina	3	0	3 (10%)
Clozapina	3	0	3 (10%)
Olanzapina	3	0	3 (10%)
Venlafaxina	3	0	3 (10%)

\* Para cada caso, puede haber más de un principio activo implicado.

Para los 70 fármacos implicados en los casos mortales se conocía la indicación de 46 de ellos (desconocidos 34%). La principal indicación fue la neumonía COVID (20%), seguido de la esquizofrenia (14%), la epilepsia (6%), la depresión (4%), el trastorno bipolar (4%) y la inducción anestésica (4%). El resto de las indicaciones suponen un 1%: trastorno esquizoafectivo, profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped, vómitos, arritmia, trasplante cardiaco, infarto agudo de miocardio, leishmaniasis, fascitis necrotizante y enfermedad por reflujo gastroesofágico.

### **Periodo de latencia**

Se registró la latencia desde la primera dosis en 342 asociaciones fármaco-pQT, con un rango comprendido entre los 0,007 y 4020 días (mediana 8, moda 1). Para estos cálculos se asume el error que supone considerar que todos los meses cuentan con 30,42 días y todos los años con 365 días con el fin de unificar los datos. Por intervalos temporales, el 52 % de los casos ocurrió dentro de la primera semana de tratamiento (10% en las primeras 24 horas). De la segunda semana al primer mes ocurrieron un 18%, de 2 a 6 meses un 11%, de 2 a 5 años un 12% y, a partir de 5 años, un 2%.

### **Señales identificadas.**

Para los fármacos notificados en más de 9 ocasiones se buscó en su ficha técnica si la RAM estaba descrita. La pQT o la TdP no se encontraron recogidas en las fichas técnicas de valsartán, sacubitrilo ni ceftriaxona. El omeprazol figura en la lista de la ACZERT a pesar de no recogerse como RAM en la ficha técnica, pues su riesgo es condicionado a sobredosificación o interacción. Con el fin de establecer si existe

asociación estadística entre la notificación de pQT/TdP y estos fármacos, se llevó a cabo un análisis de desproporcionalidad.

Para este análisis de desproporcionalidad se utilizaron los datos solo de adultos y mayores de 65 con el objetivo de disminuir la heterogeneidad (este grupo es el mayor usuario de estos fármacos). Para cada fármaco, se estudió el estadístico ROR desde su fecha de autorización hasta el 18/11/2020. Los valores obtenidos de ROR (IC 95%) fueron para el valsartan 3,3 (2,1-5,2) [preCovid: 3,8 (2,3-6,3)]; para sacubitrilo 24,5 (12,3-45,0) [preCovid, 37,5 (19,3-72,9)] y para ceftriaxona 15,2 (9,5-24,2) [preCovid: 5,3 (19,3-72,9)]. Los datos utilizados para el análisis se reflejan en el **anexo 5**.

## **10. DISCUSIÓN**

Los casos de pQT/TdP suponen el 0,14% de los casos de sospechas de RAMs notificados al SEFV-H, porcentaje que se duplicó postCovid. El gran revuelo mediático que supuso la Covid-19 y el estrecho control de estos pacientes podría suponer un sesgo en el incremento de incidencia de la RAM. Las notificaciones espontáneas dependen de los notificadores y de las circunstancias que sobre estos influyan. Así, la asociación hidroxyclo-roquina-azitromicina en el tratamiento de la Covid-19 y su beneficio-riesgo en relación a la pQT ha sido un tema de controversia<sup>31</sup>. Finalmente, la OMS señaló la no eficacia de la hidroxyclo-roquina<sup>22</sup> y, en España, no aparece en el listado de fármacos para el tratamiento de la Covid-19 del Boletín Oficial del Estado<sup>32</sup>.

En cuanto a la procedencia de los casos, la mayoría, ocurrieron en el ámbito hospitalario. Esto concuerda con que se trata de una RAM grave que puede requerir hospitalización, como se ha visto en los datos recogidos, ya que aproximadamente el 24% de los pacientes precisó o prolongó un ingreso hospitalario, y el 35 % puso en peligro la vida del paciente.

La diferencia por sexos fue mínima, con un ligero predominio de varones (1,12-1,53:1) Revisando otros estudios descriptivos encontramos resultados similares (de hasta 1,9:1)<sup>20-23</sup>. Sin embargo, esto no quiere decir que el sexo femenino no sea un factor de riesgo para la pQT<sup>26</sup>. La notificación espontánea de RAMs es muy variable y depende de la frecuencia de uso de los fármacos. El predominio de varones pudiera deberse a una mayor prevalencia de patología CV y una aparición más precoz de la esquizofrenia y, con ello, una mayor exposición fármacos prolongadores del QT. En el periodo postCovid, el incremento de esta diferencia entre sexos puede deberse a que los

hombres fueron más afectados por Covid grave <sup>33</sup> y, por lo tanto, pudieron estar más expuestos a tratamientos con hidroxiclороquina.

Continuando con factores de riesgo, tal y como se menciona en la introducción, la edad avanzada es uno de ellos. Sin embargo, este no es el principal grupo etario entre los casos encontrados en este trabajo (sí en el periodo postCovid). El grupo de edad predominante fue el de adultos (de 18 a 65 años). Resultados similares se han obtenido en otros estudios descriptivos con medianas de edad de 62 años <sup>20</sup> o medias de 48±17 <sup>21</sup> e incluso de 35,4 años <sup>22</sup>. Los ancianos constituyen el grupo de mayor riesgo de pluripatología y polimedicación por lo que, que los adultos estén más expuestos a estos fármacos no parece explicar del todo la mayor incidencia en este grupo y, en ese sentido, debería hacerse un estudio del por qué de estos hallazgos.

En cuanto a otros factores de riesgo, de entre los casos en que se conocían antecedentes personales, la mitad presentaban una o más patologías de riesgo de pQT. Sería interesante conocer si se trató de prevenir con un apropiado control electrocardiográfico.

Centrándonos en los fármacos, el más frecuentemente implicado en los casos notificados fue la amiodarona, fármaco de riesgo reconocido para la pQT <sup>7</sup>. Los siguientes fármacos en frecuencia son hidroxiclороquina, azitromicina, ritonavir y lopinavir, debido, fundamentalmente a su incidencia en los 9 meses postCovid. La AEMPS apunta que esto se debe a uso en interacción y dosis superiores a las recomendadas en su indicación habitual <sup>35</sup>. En este sentido, encontramos entre los fármacos más frecuentemente implicados, algunos definidos por la ACZERT como de riesgo condicionado (a sobredosificación o interacción) para la pQT, como son la fluoxetina, sertralina, omeprazol por lo que, probablemente, se trate de casos prevenibles.

Por otro lado, pese a que los antiarrítmicos son los más ampliamente conocidos como prolongadores del QT, llaman la atención en nuestro estudio los fármacos indicados en trastornos psiquiátricos ya que, entre antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos y metadona conforman un 28,4% del total de notificaciones, siendo el grupo de fármacos más notificado. Además, los siguientes en frecuencia, tampoco son los fármacos implicados en tratamiento de enfermedades CVs. Por delante de estos, encontramos antiinfecciosos, puesto que han alcanzado en el periodo postCovid con las notificaciones de sospecha de RAM por azitromicina, lopinavir y ritonavir. Esto se ve respaldado por la descripción del motivo de indicación en la que observamos como, en 35 años, el



tratamiento de la infección por SARS CoV-2 (COVID-19) adquiere el primer puesto y, el tratamiento antidepresivo el segundo de entre las indicaciones conocidas.

Una vez detectada la RAM, la mayor parte de los fármacos se retiraron. Sin embargo, en 68 casos, la dosis se mantuvo y, en 3, incluso se incrementó.

Analizando la gravedad de las RAMs, vemos como una vez son detectadas, ya estamos ante una situación grave en la inmensa mayoría (96,6%). Esto supone un importante porcentaje de ingresos, riesgo para la vida del paciente e incluso, aunque con menos frecuencia, discapacidad y muerte. En este sentido, se plantea la necesidad de evaluar la eficacia del ECG de rutina previo y de seguimiento en la prescripción de fármacos prolongadores del QT. Otros estudios abalan la medida incluso en ausencia de factores de riesgo <sup>28,29</sup>.

Centrándonos en los casos mortales y, de nuevo, asumiendo el sesgo que supone repartir de forma equitativa, podemos hacernos una idea de cómo, si para los casos preCovid hubo 25 muertes en 411 meses, lo esperable en los 9 meses postCovid sería ningún o un caso (0,55) mientras que se dieron 4. Ajustando entonces por periodo, la mortalidad preCovid fue del 5,8% y postCovid del 8,9%.

El predominio de varones en los casos mortales se hace más notable (1,7:1). El orden de los grupos etarios se mantiene similar. Sin embargo, la mortalidad dentro de cada grupo se va incrementando a medida que disminuye la edad, con una mortalidad tres veces mayor en niños que en ancianos. Sería interesante analizar si existe peor pronóstico en edades tempranas, como ocurre con el síndrome congénito.

En casi la mitad de los casos había al menos dos fármacos sospechosos. Hay que tener en cuenta que el riesgo de aumento del intervalo QT es un trastorno que ocurre principalmente en contextos de sobredosis o suma de efectos de varios fármacos. En este sentido, 4 de los 12 fármacos implicados en más de un caso mortal son definidos por la AZCERT como de riesgo condicionado (risperidona, quetiapina, sertralina, olanzapina), posibles casos evitables si se hubiera tenido en cuenta este riesgo.

La risperidona es el fármaco para el que se ha notificado mayor porcentaje de casos mortales habiendo solo 15 casos de pQT con este fármaco. Por su parte, la amiodarona (fármaco más frecuentemente asociado a la pQT), con 48 casos notificados, solo está presente en 1 de los casos mortales. Esto supone que el 40% de las RAMs asociadas a risperidona supusieron un desenlace mortal, frente a un 2% de las asociadas a amiodarona. La amiodarona es un fármaco de riesgo de pQT, ampliamente conocido y, además, es un antiarrítmico. Cabe deducir que estos pacientes estuvieran más

controlados y con una mayor monitorización electrocardiográfica y, con ello, se detectara la RAM de forma más precoz que los usuarios de risperidona (antipsicótico). Por ello, apuntamos de nuevo a un control del ECG antes del tratamiento y de seguimiento.

De hecho, la mayoría de los fármacos notificados en más de 2 casos mortales son aquellos empleados en trastornos de SM. Se siguen por aquellos en auge desde el inicio de la COVID-19. Todo esto se respalda con la descripción de las indicaciones, donde la más frecuente de entre las notificadas en 35 años fue la neumonía COVID. Se sigue por tratamientos del sistema nervioso. Ningún trastorno CV supone más de un 1% de las indicaciones, teniendo en cuenta que la patología cardiaca es un factor de riesgo de peor evolución, se sustenta lo propuesto para la amiodarona.

En los primeros 10 días desde inicio del tratamiento debutan un 52% de las RAMs. Se propone un ECG en la primera semana, además del previo a la prescripción.

Tras estudiar los fármacos de mayor frecuencia de notificación y ver que la RAM no estaba descrita para tres de ellos, se realizó un análisis de desproporcionalidad con resultados prometedores. Todas las ROR y el límite inferior de los intervalos de confianza al 95% son mayores de 1, lo que significa que se notificaron más casos de la asociación de TdP/pQT con sacubitrilo, valsartan y ceftriaxona de los que cabría esperar. Y, por tanto, se identifica la asociación de esta RAM con estos fármacos como señales (asociaciones fármaco-reacción previamente desconocidas) y se plantea su estudio en profundidad para su posible inclusión en ficha técnica.

## **10.2 DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

FEDRA solo recoge sospechas de RAM, no se puede afirmar con total certeza que el fármaco haya sido el causante de la pQT. Además, se trabaja con casos recogidos por notificación espontánea, condicionados por la aportación de profesionales sanitarios y ciudadanos y los factores que sobre estos influyan. Tampoco se dispone de la historia clínica de los casos, esto limita la información disponible en cuanto a posibles pruebas o exploraciones complementarias que confirmen los diagnósticos, otra medicación o patologías que puedan actuar como factores de confusión. Sin embargo, la notificación de sospechas de RAMs y el análisis de estas bases de datos, sigue siendo la fuente principal de identificación de señales <sup>33</sup>.

## **11. CONCLUSIONES**

1. La pQT /TdP representan un porcentaje pequeño del total de casos de sospechas de RAMs notificadas en España. Este porcentaje se duplicó en el periodo postCovid.
2. La mayor parte de los casos, con diferencia con respecto al resto de profesiones, procedían de médicos y se notificaron desde el ámbito hospitalario. Los usuarios notificaron muy pocos de los casos registrados.
3. Los pacientes afectados fueron ligeramente más hombres que mujeres. Esta diferencia aumentó en el periodo postCovid, aunque seguía siendo pequeña.
4. Aunque se vieron afectados pacientes de todas las edades, la mayoría eran adultos, seguidos de mayores de 65 años. Se observó un aumento de la mediana de edad en el periodo postCovid, con más casos en mayores de 65 años.
5. De los pacientes en los que se disponía de antecedentes personales, la mitad presentaban patologías de riesgo para la pQT.
6. La amiodarona fue el fármaco más notificado como sospechoso de pQT. Le siguen hidroxiclороquina, azitromicina, ritonavir y lopinavir (tratamiento de la Covid-19).
7. Los fármacos del sistema nervioso suponen el grupo con más fármacos implicados en la pQT, fundamentalmente representados por antipsicóticos, ansiolíticos y antidepresivos. Le siguieron antiinfecciosos (debido al incremento de notificaciones en el periodo postCovid) y fármacos cardiovasculares.
8. La neumonía por Covid-19 fue la indicación más frecuente de las recogidas para el periodo total, seguida por la depresión mayor.
9. La mayor parte de los fármacos se retiraron una vez detectada la RAM,
10. La inmensa mayoría de RAMs se consideraron graves.
11. La frecuencia de casos mortales postCovid fue ligeramente superior a la preCovid.
12. El predominio de varones sobre mujeres se incrementó en los casos mortales.
13. Se observó un incremento de la mortalidad relativa a medida que disminuía la edad, con una mortalidad tres veces mayor en niños que en ancianos.
14. Se emplearon dos o más fármacos sospechosos en casi la mitad de los casos mortales y, un tercio de los fármacos implicados en más de un caso mortal son definidos por la AZCERT como de riesgo condicionado a interacción o dosis altas.
15. La risperidona fue el fármaco más notificado en los casos mortales.
16. La mayoría de los fármacos implicados en los casos mortales fueron empleados en trastornos mentales, seguidos de aquellos para el tratamiento de la Covid-19.
17. La neumonía Covid fue la indicación más frecuente de entre las recogidas en los casos mortales. Se siguió por patologías del sistema nervioso. Ninguna enfermedad CV supuso más de un 1% de las indicaciones en casos mortales.

18. En los primeros 10 días de tratamiento debutaron más de la mitad de las RAMs.
19. Se identificaron 3 posibles señales con sacubitrilo, valsartán y ceftriaxona para pQT que requerirían una investigación más detallada

## **12. BIBLIOGRAFÍA**

1. Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J* 2002;143:7-14.
2. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J* 2013;34:3109-16.
3. Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Long QT Syndrome. *Curr. Probl. Cardiol.* 2008;33:629-94.
4. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, Wilde AAM. Impact of Genetics on the Clinical Management of Channelopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62:169-80.
5. 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;29:379-83.
6. Paulussen ADC, Aerssens J. Risk factors for drug-induced long-QT syndrome. *Neth. Heart J.* 2005;13:47-56.
7. QTDrugs Lists:: Crediblemeds [Internet]. [citado 2021 may 26];Available from: <https://www.crediblemeds.org/index.php/druglist>
8. Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur. Heart J. Suppl.* 2001;3:K70-80.
9. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre especialidades farmacéuticas que contienen astemizol [Internet]. Agencia Esp. Medicam. Prod. Sanit.1d. C. [citado 2020 nov 14];Available from: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2003/ni\\_2003-04\\_astemizol/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2003/ni_2003-04_astemizol/)
10. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre cisaprida [Internet]. Agencia Esp. Medicam. Prod. Sanit.1d. C. [citado 2020 nov 14];Available from: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2004/ni\\_2004-13\\_cisaprida/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2004/ni_2004-13_cisaprida/)
11. Manuel Sebastian Aldeanueva Mar Álvarez García. Medicamentos y prolongación del intervalo QT. 2015;8.

12. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19 [Internet]. [citado 2020 nov 14]; Available from: <https://www.who.int/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
13. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT Syndrome and Electrophysiology of Torsade de Pointes. *Arrhythmia Electrophysiol. Rev.* 2019;8:122-30.
14. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc. Res.* 2004;62:9-33.
15. Drici MD, Barhanin J. Cardiac K<sup>+</sup> channels and drug-acquired long QT syndrome. *Therapie* 2000;55:185-93.
16. World Health Organization. (2002). The importance of pharmacovigilance. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42493>.
17. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. :25.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). BUENAS PRÁCTICAS del Sistema Español de FARMACOVIGILANCIA de Medicamentos de Uso Humano [Internet]. 2018; Available from: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/Buenas-practicas-farmacovigilancia-SEFV-H.pdf?x53593>
19. Guía Introductoria para la Versión 23.1 de MedDRA. Septiembre de 2020. [Internet]. [citado 24 de febrero de 2021]. Disponible en: [https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide\\_%2023\\_1\\_Spanish.pdf](https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_%2023_1_Spanish.pdf)
20. Fernández Delgado D, Cruz Boza R, Cabrera Pratts A de J, Suárez López JM, Hernández Ortega R. Factores de riesgo asociados a síndrome QT largo en anestesia cardiovascular. *Rev. Cuba. Anestesiología y Reanimación.* 2017;16:1-16.
21. Cañete G., Daniel A. Intervalo QTc prolongado en pacientes adultos. *Rev. Virtual Soc. Paraguaya Med. Interna* 2015;2:9-22.
22. Araújo A., Curbelo A., Pardiñas F., Romano S. Implicancias de la medición del intervalo QTc como estudio de rutina en la práctica psiquiátrica. *Rev. Psiquiatr. Urug.* 2012;76:1-14
23. Laksman Z, Momciu B, Seong YW, Burrows P, Conacher S, Manlucu J, et al. A Detailed Description and Assessment of Outcomes of Patients With Hospital Recorded QTc Prolongation. *Am. J. Cardiol.* 2015;115:907-11.
24. Anderson HN, Bos JM, Haugaa KristinaH, Morlan BW, Tarrell RF, Caraballo PJ, et al. Prevalence and Outcome of High-Risk QT Prolongation Recorded in the

- Emergency Department from an Institution-Wide QT Alert System. *J. Emerg. Med.* 2018;54:8-15.
25. Ma Q, Li Z, Guo X, Guo L, Yu S, Yang H, et al. Prevalence and risk factors of prolonged corrected QT interval in general Chinese population. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019;19:276.
  26. Conrath CE, Wilde AAM, Jongbloed RJE, Alders M, van Langen IM, Peter van Tintelen J, et al. Gender differences in the long QT syndrome: effects of  $\beta$ -adrenoceptor blockade. *Cardiovasc. Res.* 2002;53:770-6.
  27. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female Gender as a Risk Factor for Torsades de Pointes Associated With Cardiovascular Drugs. *JAMA* 1993;270:2590-7.
  28. Acquired long QT syndrome: Definitions, causes, and pathophysiology - UpToDate [Internet]. [citado 2021 may 26]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acquired-long-qt-syndrome-definitions-causes-and->
  29. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart Br. Card. Soc.* 2003;89:1363-72..
  30. Shinozaki K. [Risk management of QT-prolonging drugs by community pharmacists using a mobile electrocardiograph]. *Yakugaku Zasshi* 2010;130:1597-601
  31. Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M, et al. Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9:e017144.
  32. «BOE» núm. 91, de 16 de abril de 2021, páginas 43585 a 43588 (4 págs.) Ministerio de Sanidad. BOE-A-2021-6048. [Internet]. [citado 1 de mayo de 2021]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2021-6048>
  33. Farçaş A, Măhălean A, Bulik NB, Leucuta D, Mogoşan C. New safety signals assessed by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee at EU level in 2014-2017. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018;11:1045-51.
  34. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health.* 2020;8:152.
  35. Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19 [Internet]. [citado 2021 may 26]; Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>

### **13. ANEXOS**

**Anexo 1.** Fórmula de Bazet para el cálculo del QT corregido (QTc) por la frecuencia cardiaca.

$$QTc (ms) = QT(ms) / \sqrt{RR}(seg)$$

**ms:** milisegundos

**seg:** segundos

**Anexo 2.** Clasificación de los principios activos según su código ATC.

<b>ATC</b>	<b>Nº fármacos (%)</b>
<b>Sistema nervioso</b>	<b>299 (35,3%)</b>
Agentes anticolinérgicos	6 (0,7%)
Anestésicos generales	7 (0,8%)
Ansiolíticos	65 (7,7%)
Antidepresivos	54 (6,4%)
Antiepilépticos	12 (1,4%)
Antiepilépticos	2 (0,2%)
Antipsicóticos	105 (12,4%)
Fármacos antidemencia	11 (1,3%)
Fármacos usados en desórdenes adictivos	16 (1,9%)
Hipnóticos y sedantes	3 (0,4%)
Opioides	5 (0,6%)
Otros analgésicos y antipiréticos	6 (0,7%)
Parasimpaticomiméticos	1 (0,1%)
Psicoestimulantes, agentes usados para trastorno déficit de atención e hiperactividad e inotrópicos	6 (0,7%)
<b>Antiinfecciosos para uso sistémico</b>	<b>145 (17,1%)</b>
Aminoglucósidos antibacterianos	1 (0,1%)
Antimicóticos de uso sistémico	4 (0,5%)
Antivirales de acción directa	63 (7,4%)
Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	20 (2,4%)
Otros antibacterianos	3 (0,4%)
Otros antibacterianos betalactámicos	15 (1,8%)
Quinolonas antibacterianas	28 (3,3%)
Sulfonamidas y trimetoprima	11 (1,3%)
<b>Sistema cardiovascular</b>	<b>108 (12,8%)</b>
Ahorradores de potasio	2 (0,2%)
Antiadrenérgicos de acción central	9 (1,1%)
Antiarrítmicos, clase I y III	17 (2%)
Betabloqueantes	13 (1,5%)

Bloqueantes selectivos del canal de calcio con efectos cardiacos directos	1 (0,1%)
Bloqueantes selectivos del canal de calcio con efectos principalmente vasculares	1 (0,1%)
BRA II, combinaciones	11 (1,3%)
BRA II, monofármacos	11 (1,3%)
Diuréticos de techo alto	1 (0,1%)
Diuréticos de techo bajo, excl. tiazidas	4 (0,5%)
Diuréticos de techo bajo, tiazidas	6 (0,7%)
Diuréticos y agentes ahorradores de potasio en asociación	1 (0,1%)
Estimulantes cardíacos excl. glucósidos cardíacos	10 (1,2%)
Glucósidos cardíacos	1 (0,1%)
IECAs, monofármacos	5 (0,6%)
Otros preparados cardiacos	8 (0,9%)
Vasodilatadores periféricos	1 (0,1%)
Vasodilatadores usados en enfermedades cardiacas	6 (0,7%)
<b>Antineoplásicos e inmunomoduladores</b>	<b>101 (12%)</b>
Agentes alquilantes	2 (0,2%)
Alcaloides de plantas y otros productos naturales	1 (0,1%)
Antagonistas de hormonas y agentes relacionados	6 (0,7%)
Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas	1 (0,1%)
Antimetabolitos	34 (4%)
Inhibidores de la proteinquinasa	1 (0,1%)
Inmunoestimulantes	5 (0,6%)
Inmunosupresores	31 (3,7%)
Otros agentes antineoplásicos	20 (2,4%)
<b>Tracto alimentario y metabolismo</b>	<b>75 (8,9%)</b>
Agentes contra el estreñimiento	4 (0,5%)
Agentes contra la úlcera péptica y el RGE	16 (1,9%)
Antiácidos	5 (0,6%)
Antieméticos y antinauseosos	5 (0,6%)
Antiespasmódicos asociados con analgésicos	1 (0,1%)
Antiinflamatorios intestinales	1 (0,1%)
Ascórbico ácido (vitamina C), incl. asociaciones	2 (0,2%)
Belladona y derivados, monofármacos	2 (0,2%)
Fármacos hipoglucemiantes orales excluyendo insulinas	3 (0,4%)
Preparados antiobesidad, excl. productos dietéticos	8 (0,9%)
Propulsivos	27 (3,2%)
Terapia biliar	1 (0,1%)
<b>Sistema respiratorio</b>	<b>51 (6%)</b>
Adrenérgicos de uso sistémico	1 (0,1%)
Adrenérgicos inhalatorios	7 (0,8%)
Antihistamínicos para uso sistémico	30 (3,5%)
Descongestionantes nasales para uso sistémico	1 (0,1%)
Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios	4 (0,5%)
Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, para uso sistémico	2 (0,2%)
Supresores de la tos excl. asociaciones con expectorantes	6 (0,7%)
<b>Antiparasitarios, insecticidas y repelentes</b>	<b>33 (3,4%)</b>
Antipalúdicos	33 (3,4%)



<b>Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas</b>	<b>11 (1,3%)</b>
Agentes antiparatiroides	3 (0,4%)
Corticosteroides para uso sistémico, monofármacos	4 (0,5%)
Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y análogos	2 (0,2%)
Hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis	2 (0,2%)
<b>Sangre y órganos hematopoyéticos</b>	<b>8 (1%)</b>
Aditivos para soluciones IV	3 (0,4%)
Agentes antitrombóticos	5 (0,6%)
<b>Varios</b>	<b>5 (0,6%)</b>
Sistema cardiovascular	1 (0,1%)
Todos los demás preparados terapéuticos	3 (0,4%)
Todos los demás productos no terapéuticos	1 (0,1%)
<b>Sistema genitourinario y hormonas sexuales</b>	<b>4 (0,5%)</b>
Medicamentos usados en la hipertrofia prostática benigna	1 (0,1%)
Productos urológicos	3 (0,4%)
<b>Dermatológicos</b>	<b>4 (0,5%)</b>
Antipsoriásicos de uso sistémico	1 (0,1%)
Antisépticos y desinfectantes	2 (0,2%)
Otros preparados dermatológicos	1 (0,1%)
<b>Sistema musculoesquelético</b>	<b>2 (0,2%)</b>
Agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización	1 (0,1%)
Relajantes musculares de acción periférica	1 (0,1%)
<b>Órganos de los sentidos</b>	<b>1 (0,1%)</b>
Midriáticos y ciclopéjicos	1 (0,1%)
<b>Total</b>	<b>847</b>

**Anexo 3. Cálculo de mortalidad de los casos por grupo etario.**

<b>GRUPO ETARIO</b>	<b>CASOS</b>	<b>CASOS MORTALES</b>	<b>MORTALIDAD (%)</b>
Niños	16	2	12,5
Adolescentes	9	1	11,1
Adultos	239	17	7,1
Mayores de 65 años	182	8	4,4

**Anexo 4. Fármacos implicados en los casos mortales.**

<b>Principio activo</b>	<b>N.º NOTIFICACIONES POST-COVID</b>	<b>N.º NOTIFICACIONES PRE-COVID</b>	<b>% CASOS</b>
RISPERIDONA		6	21
HIDROXICLOROQUINA	4		14
PROMETAZINA		3	10
AZITROMICINA	3		10
QUETIAPINA		3	10
SERTRALINA		3	10
CLOZAPINA		3	10
OLANZAPINA		3	10
VENLAFAXINA		3	10
EVEROLIMUS		2	7
TOCILIZUMAB	2		7
IMIPRAMINA		2	7
MEDICACIÓN DE SOPORTE TIPO AMINAS	1		3
CARBAMAZEPINA		1	3
AMITRIPTILINA		1	3
EPTIFIBATIDA		1	3
CLOTIAPINA		1	3
ESOMEPRAZOL		1	3
METILPREDNISOLONA	1		3
CLORPROMAZINA		1	3
ARIPRPAZOL		1	3
FENOBARBITAL		1	3
CICLOSPORINA		1	3
FENTANILO		1	3
LOPINAVIR/RITONAVIR	1		3
FILGASTRIM		1	3
MEGLUMINA ANTIMONIATO		1	3
ATROPINA		1	3
METOCLOPRAMIDA	1		3
ONDANSETRON		1	3
OMEPRAZOL		1	3
OXCARBAZEPINA		1	3
PROPOFOL		1	3
BIPERIDENO		1	3
TOPIRAMATO		1	3
PROPRANOLOL		1	3
AMIODARONA		1	3
CEFTRIAXONA	1		3
LAMOTRIGINA		1	3
SILDENAFILO		1	3
LEVOMEPRAMAZINA		1	3
CITALOPRAM		1	3
LITIO		1	3
INTERFERÓN BETA-1B	1		3

LACOSAMIDA	1	3
% CASOS	15	100

**Anexo 5. Análisis de desproporcionalidad para valsartán, sacubitrilo y ceftriaxona con la prolongación del QT.**

**5A. Desde fecha autorización a 18/11/2020**

	Fecha autorización	Casos QT (exp+fármaco)	Expuestos al fármaco	Casos otros fármacos	No expuestos (otros fármacos)	Total FEDRA en el periodo*	ROR (IC95%)
<b>Valsartán</b>	01/10/1998	19	3.342	484	278.800	282.142	3,29(2,08-5,21)
<b>Sacubitrilo</b>	11/12/2015	10	261	191	112.811	113.072	23,49 (12,29-44,90)
<b>Ceftriaxona</b>	01/05/1999	19	755	383	225.956	226.711	15,20 (9,54-24,24)

**5B. Desde fecha autorización a 29/02/2020**

	Fecha autorización	Casos (exp+fármaco)	Expuestos al fármaco	Casos otros fármacos	No expuestos (otros fármacos)	Total FEDRA en el periodo*	ROR (IC95%)
<b>Valsartán</b>	01/10/1998	16	2.600	352	215.970	218.570	3,79 (2,29-6,27)
<b>Sacubitrilo</b>	11/12/2015	10	191	107	72.784	72.975	37,53 (19,31-72,92)
<b>Ceftriaxona</b>	01/05/1999	5	574	358	214.600	215.174	5,26 (2,17-12,76)





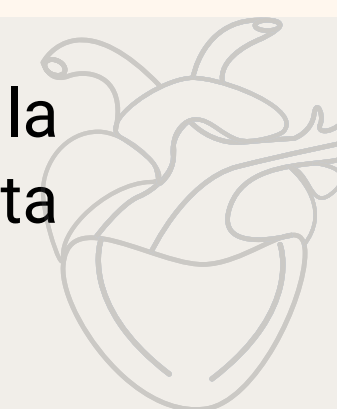
Facultad de Medicina  
Universidad  
de Valladolid

# PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT ASOCIADA A FÁRMACOS ANÁLISIS DE DATOS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Autora:  
Debla González  
Camisón  
Tutora:  
María Sainz Gil

## 1 INTRODUCCIÓN

La prolongación del intervalo QT (pQT) es un trastorno generalmente asintomático hasta la aparición de arritmias potencialmente mortales como la "Torsade de Pointes" (TdP) por lo que su prevención y detección precoz mediante electrocardiograma (ECG) resultan fundamentales. Puede ser congénita o adquirida, siendo las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) la principal causa de esta última.



## 2 OBJETIVOS

DESCRIBIR LOS CASOS DE PQT Y TDP ASOCIADOS AL CONSUMO DE MEDICAMENTOS NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA (SEFV-H).

- Conocer las características demográficas de los casos.
- Conocer los fármacos más notificados para esta RAM.
- Conocer características de la RAM.
- Conocer las modificaciones en el patrón de notificación de esta RAM durante la pandemia por Covid-19.
- Identificar señales.



## 3 MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo y analítico en la base de datos del SEFV-H (FEDRA, Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas)

Se incluyeron todos los casos de pQT/TdP de notificaciones espontáneas al SEFV-H desde 1985, divididos en dos periodos preCovid (1985-29/2/2020) y postCovid (29/2/2020- 18/11/2020).

Se emplearon estadísticos de resumen, frecuencias y el estadístico ROR ("Reporting Odds Ratio") en el estudio de señales mediante análisis de desproporcionalidad.



## 4 RESULTADOS

Para el periodo total se han notificado 475 casos de pQT/TdP (0,14% de las RAMs) [430 preCovid (0,14%) y 45 postCovid (0,30%)], el 67% desde hospitales y el 9% extrahospitalarios (65% por médicos, 19% farmacéuticos, 13% otros sanitarios y 1% usuarios). El 52% fueron hombres y el 46% mujeres, con similar distribución por periodos. El 50% fueron adultos (mediana 60 años), y el 38% mayores de 65 años (resto de grupos <5%). En el periodo postCovid, la mediana fue mayor, predominando mayores de 65 años (53%). Del 32% en que se indicaban antecedentes, la mitad tenía patologías de riesgo para pQT.

Se notificaron 847 fármacos sospechosos (264 principios activos) [Tabla 1]. La distribución por código ATC se muestra en la figura 1. En un 76% de los fármacos se conocía la indicación, la más frecuente fue el tratamiento de la COVID-19 (12,85%) seguido por la depresión (11,6%).

El 96,6% de los casos fueron graves y el 3,4% no graves (postCovid todos fueron graves). El 67% de los casos se recuperaron (7% con secuelas) y un 6% fallecieron. Se notificaron 29 casos mortales, 25 preCovid y 4 postCovid (mortalidad total 6,1%, preCovid 5,8% y postCovid 8,9%). De estos, el 59% fueron varones y el 34% mujeres. Por edad, hubo un 59% de edad adulta, 28% de mayores de 65 años, 3% de adolescentes y 7% de niños.

Tabla 1. Frecuencias de notificación para cada principio activo.

PRINCIPIO ACTIVO	postCOVID	preCOVID	TOTAL
	Nº NOTIFICACIONES (% DEL PERIODO)		
AMIODARONA	3 (2,1%)	45 (6,4%)	48 (5,7%)
HIDROXICLOROQUINA	28 (18,3%)	2 (0,3%)	30 (3,5%)
AZITROMICINA	22 (15,2%)	7 (1%)	29 (3,4%)
RITONAVIR	23 (15,9%)	2 (0,3%)	25 (2,9%)
LOPINAVIR	23 (15,9%)		23 (2,7%)
FLECAINIDA	2 (1,4%)	18 (2,6%)	20 (2,4%)
LEVOFLOXACINO	1 (0,6%)	19 (2,7%)	20 (2,4%)
CLOZAPINA		18 (2,6%)	18 (2,1%)
METADONA		16 (2,3%)	16 (1,9%)
ESCITALOPRAM		16 (2,3%)	16 (1,9%)
CITALOPRAM	1 (0,6%)	15 (2,1%)	16 (1,9%)
RISPERIDONA		15 (2,1%)	15 (1,8%)
OLANZAPINA		14 (2%)	14 (1,7%)
VENLAFAXINA	1 (0,6%)	13 (1,9%)	14 (1,7%)
VALSARTAN		11 (1,6%)	11 (1,3%)
OMEPRAZOL		10 (1,4%)	10 (1,2%)
SACUBITRILO		10 (1,4%)	10 (1,2%)
SERTRALINA		10 (1,4%)	10 (1,2%)
FLUOXETINA		10 (1,4%)	10 (1,2%)
CEFTRIAXONA	10 (6,9%)		10 (1,2%)

\* Solo se muestran aquellos principios activos con más de 9 notificaciones en total

**Mortalidad por edades:** niños - 12,5%; adolescentes - 11,1%; adultos - 7,1%; ancianos - 4,4%.

En los 29 casos mortales estaban implicados 70 fármacos (45 principios activos) [Tabla 2]. Se emplearon 2 o más fármacos sospechosos en el 48% de casos mortales y, un tercio de los implicados en más de un caso mortal son de riesgo condicionado a interacción o dosis altas. Se conocía la indicación del 66%, la principal, fue la neumonía COVID (20%), seguido de la esquizofrenia (14%). El resto de indicaciones suponen <5%.

**Latencia:** mediana, 8 días; moda, 1 día. El 52% ocurrió en la primera semana de tratamiento (10% en las primeras 24 horas).

La pQT/TdP no se conoce para valsartán, sacubitrilo ni ceftriaxona.

**ROR (IC 95%):** valsartán 3,3 (2,1-5,2); sacubitrilo 24,5 (12,3-45,0); ceftriaxona 15,2 (9,5-24,2).

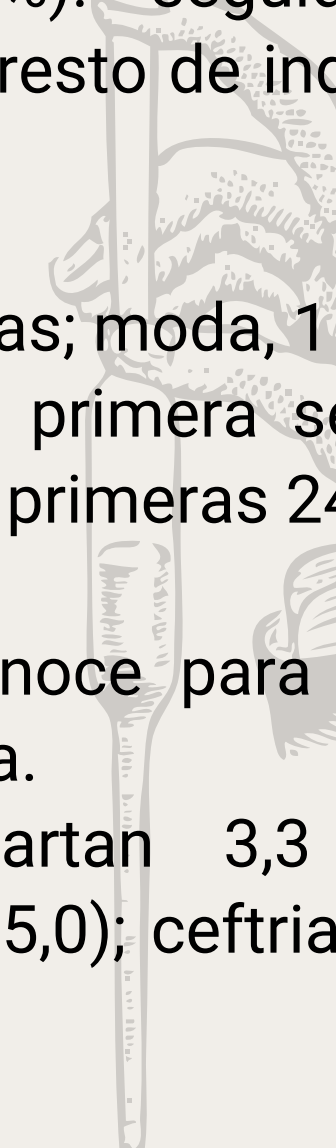
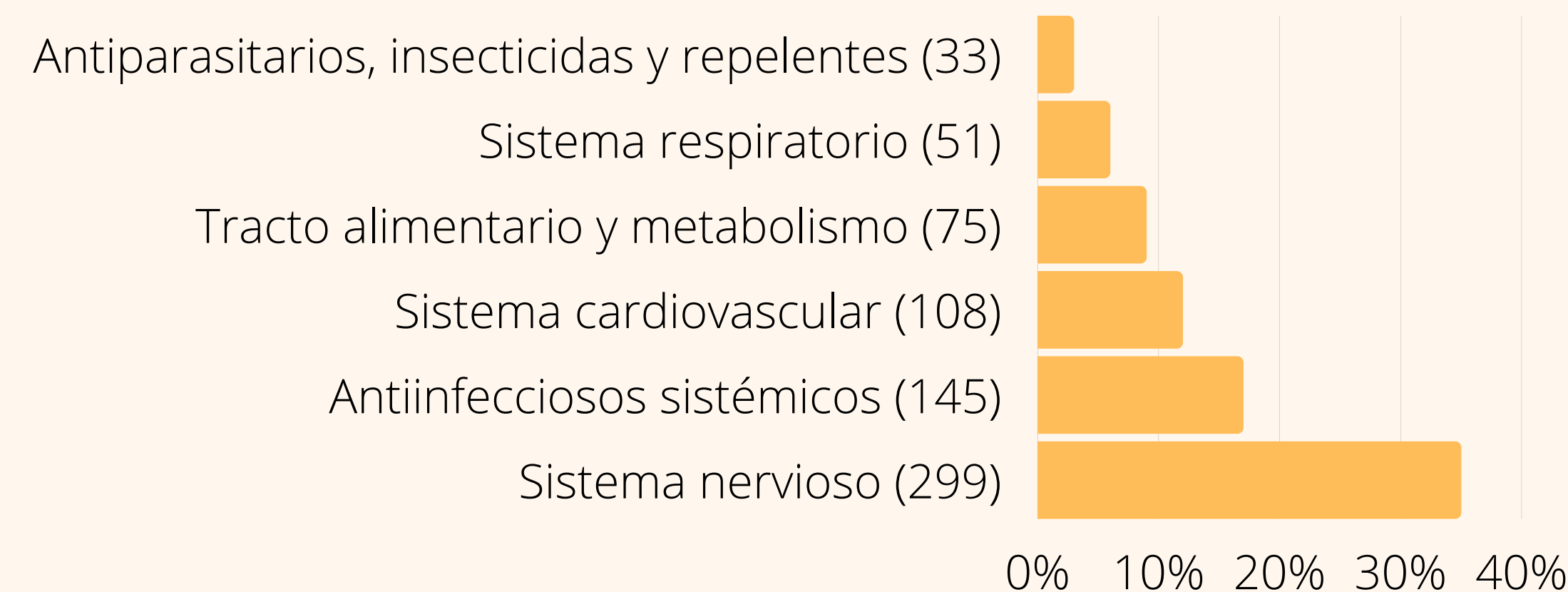


Tabla 2. Fármacos notificados en más de 2 casos mortales.

PRINCIPIO ACTIVO	postCOVID	preCOVID	TOTAL
	Nº CASOS (% DE CASOS MORTALES)		
RISPERIDONA		6 (21%)	6 (21%)
HIDROXICLOROQUINA	4 (14%)		4 (14%)
PROMETAZINA		3 (10%)	3 (10%)
AZITROMICINA	3 (10%)		3 (10%)
QUETIAPINA		3 (10%)	3 (10%)
SERTRALINA		3 (10%)	3 (10%)
CLOZAPINA		3 (10%)	3 (10%)
OLANZAPINA		3 (10%)	3 (10%)
VENLAFAXINA		3 (10%)	3 (10%)

\* Para cada caso, puede haber más de un principio activo implicado.

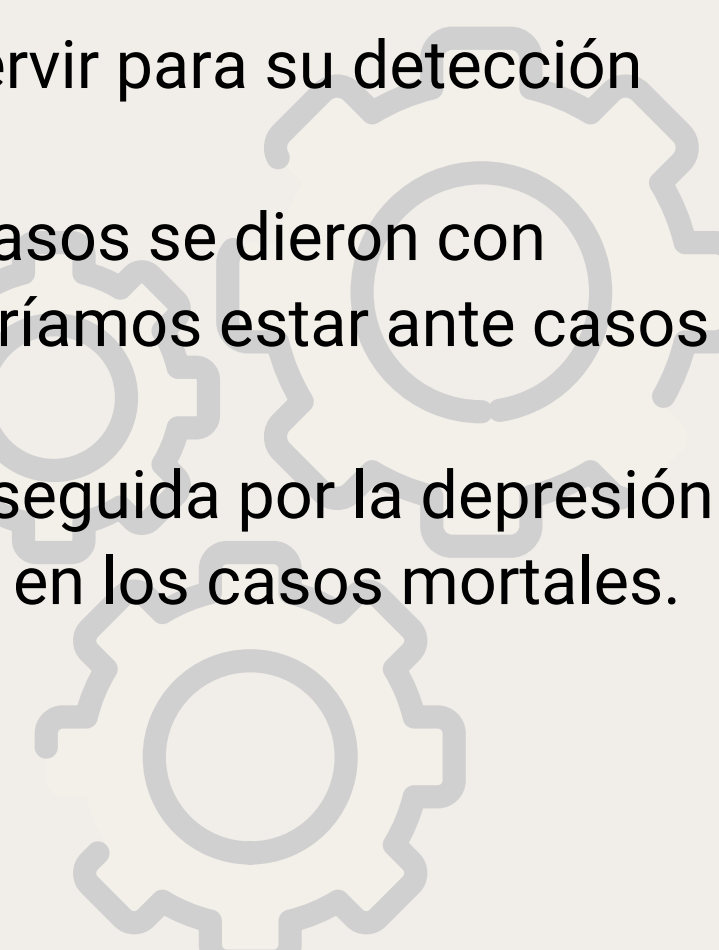


\*Entre paréntesis, número de notificaciones. Solo se muestran aquellos con más de 15 fármacos.

Figura 1. Distribución de los fármacos, agrupados por ATC, según frecuencia de notificación.

## 5 CONCLUSIONES

- La pQT /TdP representan un porcentaje pequeño del total de sospechas de RAMs notificadas en España, se duplicó en el periodo postCovid.
- Cuando la RAM se detecta es grave. Un ECG en la prescripción y en la primera semana podrían servir para su detección precoz y prevención de TdP.
- Muchos casos presentaban riesgo intrínseco de pQT y fármacos en interacción. Muchos de los casos se dieron con fármacos de riesgo condicionado a interacción o dosis altas, especialmente en los mortales. Podríamos estar ante casos evitables.
- La neumonía por Covid-19 fue la indicación más frecuente de las recogidas para el periodo total, seguida por la depresión mayor. La Covid-19 y fármacos para el tratamiento de trastornos mentales fueron fundamentales en los casos mortales.
- La frecuencia de casos mortales postCovid fue ligeramente superior a la preCovid
- La mortalidad parece mayor en niños y adolescentes, como ocurre en los casos congénitos.
- Se identificaron 3 posibles señales con sacubitrilo, valsartán y ceftriaxona para pQT.



## 6 BIBLIOGRAFÍA

1. Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. Am Heart J 2002;143:7-14.
2. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. Eur Heart J 2013;34:3109-16.
3. Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Long QT Syndrome. Current Problems in Cardiology 2008;33:629-94.

