

LA IMPORTANCIA DEL INTERVALO QTc EN LA PRESCRIPCIÓN DE PSICOFÁRMACOS.

Luis Feijóo

La prolongación del intervalo QTc está relacionada con muerte súbita y muchos fármacos tienen la posibilidad de prolongar este intervalo que si bien a dosis terapéuticas pueden no significar peligro, si lo son cuando su citocromo metabolizador es inhibido y aumenta peligrosamente su concentración en sangre. La función metabólica del citocromo P-450 está íntimamente relacionada con la prolongación del intervalo QTc ya que la medicación simultánea de drogas con tendencia a prolongar este intervalo con aquellas que inhiban su metabolismo pueden llevar a fatales consecuencias, siendo necesario el conocimiento de estos conceptos para evitar combinaciones de fármacos potencialmente fatales.

El intervalo QT es una medida de cambios electrofisiológicos en el miocardio que produce contracciones que derivan en un flujo sistémico de sangre representando el tiempo que requiere la despolarización (inicio del complejo QRS) y la repolarización (final de la onda T). El QT normal tiene una duración de 230 a 450 mseg. Con el objeto de corregir estas variaciones se han utilizado varias fórmulas y los resultados se han expresado como el intervalo QT corregido o QTc. La ecuación usada con mayor frecuencia para calcular el intervalo QTc es la fórmula Bazett, usualmente reportada como: $QTc = \text{intervalo QT} / (\text{intervalo RR})^{1/2}$. Esta fórmula ha sido el estándar utilizada por la Food and Drug Administration (FDA) en la determinación del intervalo QTc. Los valores normales son menores a 420 mseg. en varones y 440 mseg. en mujeres. El riesgo de arritmia aumenta significativamente cuando el intervalo QTc es mayor a 500 mseg. El término torsades de pointes es de origen francés y literalmente significa "giro de los

puntos"; es decir, un cambio continuo del eje del complejo QRS alrededor de la línea basal. Este fenómeno corresponde a un tipo de taquicardia ventricular polimórfica con una frecuencia de 180-250 latidos por minuto, es típicamente autolimitada y varía en duración.

Dos de las más reconocidas características de este fenómeno son la prolongación del intervalo QT y el cambio de la morfología del QRS con cada latido sucesivo. Se han identificado genes que pueden predisponer a una prolongación del intervalo QTc. Los portadores de estos genes exhiben manifestaciones subclínicas que pueden agravarse si hacen uso de drogas que estimulen la prolongación de este intervalo. Hay una población especial que tiene intervalo QTc prolongado, ésta incluye a las mujeres adultas, los ancianos, los portadores del gen predisponente (síndrome QTc largo) y los que presentan disturbios electrolíticos (hipocalcemia, hipomagnesemia). Los pacientes que se encuentren dentro de estas categorías están en alto riesgo de efectos adversos secundario a drogas que prolonguen el intervalo QTc.

En 1989 se hizo el primer reporte de una arritmia cardíaca mortal relacionada con el uso de terfenadina en un paciente que intencionalmente consumió una sobredosis.

Una mujer que tomaba terfenadina y cefaclor desarrolló vaginitis candidásica y se trató con ketoconazol, posteriormente presentó palpitaciones y torsades de pointes. Este caso, llevó a estudios en voluntarios sanos donde se demostró que el ketoconazol inhibía potentemente al citocromo 3A4 incrementando la concentración de

DISCUSIÓN

terfenadina, la cual estaba relacionada con una prolongación del intervalo QTc por bloquear los canales de potasio. Fue retirada del mercado americano en 1997. Sin la coadministración de un potente inhibidor, la terfenadina es rápidamente metabolizada a fexofenadina que es farmacológicamente activa y no tóxica.

Hay 2 reportes de muerte súbita con la coadministración de pimozida y claritromicina. Pimozida prolonga el intervalo QTc. Se recomienda que la pimozida no se use con cualquier antibiótico macrólido o cualquier otro inhibidor del citocromo 3A4, incluido el jugo de toronja.

La FDA obliga el uso de una advertencia en la venta de tioridazina donde se recomienda que no se utilice simultáneamente con inhibidores de citocromo 2D6.

La importancia de pequeños aumentos en el intervalo QTc es desconocida. Las prolongaciones del QTc inducidas por fármacos de 5-15 mseg. se consideran clínicamente insignificantes. La tioridazina, la amitriptilina y el sertindol pueden incrementar la media del intervalo QTc en 20 mseg. Los nuevos antipsicóticos atípicos incluyendo ziprasidona, risperidona, olanzapina y quetiapina, pueden todos ellos incrementar la media del intervalo QTc en 2-3 mseg. Actualmente hay reportados varios medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QTc, entre ellos tenemos: amiodarona, bepridil, bretilium, cloroquina, disopiramida, dofetilida, eritromicina, esparfloxacina, gatifloxacina, halofantrina, moxifloxacina, pentamidina, prenilamina, procainamida, quinidina, quinina, sotalol y terodilina.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 55 años con parasitosis delusional, se encuentra recibiendo pimozida 4 mg/día. La paciente ha presentado buena respuesta a esta dosis con leves quejas de rigidez. Durante el invierno presentó malestar general, accesos frecuentes de tos e hizo fiebre de 40°C. Acudió donde el médico internista quien le prescribió claritromicina 500 mg. cada 12 horas por 10 días.

Al quinto día, la paciente presentó una arritmia severa y falleció.

La pimozida es un sustrato del CYP 3A4 y tiene la capacidad de incrementar los valores del intervalo QT en relación a la dosis. La claritromicina está considerada como un fuerte inhibidor del CYP 3A4 y también tiene la propiedad de elevar dicho intervalo. Al agregar este macrólido, se disminuyó severamente la eficiencia para metabolizar la pimozida, lo cual llevó a que su concentración aumente a niveles significativos, resultando con ello una elevación del valor del QT.

Así tenemos, en el presente caso, que además de la interacción farmacocinética (inhibición del CYP 3A4), se agregó una interacción farmacodinámica (sinergia pimozida-claritromicina). Como consecuencia de ello, la paciente presentó una prolongación del intervalo QT, la misma que derivó en una arritmia tipo torsades de pointes llevando con ello a la fibrilación ventricular y muerte.

(Fermi B, Fossa A: The impact of drug-induced QT interval prolongation on drug discovery and development. *Nature Rev Drug Discov* 2:439-447, 2003; Desta Z, Kerbusch T, Flockhart DA: Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimozide in healthy poor and extensive metabolizers of cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). *Clin Pharmacol Ther* 65:10-20, 1999).