



Universidad
Zaragoza

FÁRMACOS QUE PRODUCEN
SÍNDROME DEL QT LARGO

DRUG-INDUCED LONG QT SYNDROME

Autor

IRENE MORENO OCHOA

Director

SONIA SANTANDER BALLESTÍN

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

2018

INDICE

Resumen	1
Abstract	2
1. Introducción	3
2. Material y métodos	6
3. Resultados	7
3.1 Factores de riesgo	7
3.2 Evidencias del alargamiento del QT según los factores de riesgo	8
3.3 Fármacos inductores de síndrome del QT largo	11
3.3.1 Antiarrítmicos	12
3.3.2 Antihistamínicos	13
3.3.3 Antibióticos	14
3.3.4 Antidepresivos tricíclicos	16
3.3.5 Neurolépticos	18
3.3.6 Procinéticos	20
4. Prevención del síndrome del QT largo inducido por fármacos	23
5. Genes implicados en el síndrome del QT largo	26
6. Conclusiones	28
Bibliografía	29

RESUMEN

- a. Objetivo: El propósito fundamental del estudio es obtener un conocimiento preciso y claro sobre el riesgo de arritmias malignas que causan algunos fármacos.
- b. Métodos: La principal fuente de información ha sido Pubmed. De esta base de datos se han obtenido la totalidad de artículos a revisar. Asimismo, se ha obtenido información de otras páginas web como por ejemplo la Agencia Española del Medicamento.
- c. Resultados: Los datos más relevantes del estudio son los siguientes:
- El síndrome del QT largo es una alteración eléctrica del corazón muy frecuente en la población.
 - La edad >65 años, la combinación de varios fármacos con acción prolongadora del QT y las alteraciones hidroelectrolíticas son los principales factores de riesgo.
 - El síndrome del QT largo puede desencadenar arritmias cardíacas graves como *torsade de pointes* y fibrilación ventricular, produciendo muerte súbita de origen cardiológico.
 - También se han descrito formas de síndrome del QT largo congénito y se ha demostrado que en el síndrome del QT largo adquirido hay predisposición genética.
 - Se recomienda no asociar varios fármacos que puedan alargar el intervalo QT, especialmente en personas con varios factores de riesgo .
- d. Conclusiones: Dada la prevalencia de esta canalopatía, se recomienda valorar la presencia de factores de riesgo para síndrome del QT largo en cada paciente, ya que el riesgo podría ser superior al beneficio. Asimismo, nuevas investigaciones relacionadas con la predisposición genética individual permitirán prescribir medicamentos de manera más segura y fiable.

Palabras clave: síndrome del QT largo, fármacos, arritmias, farmacocinética, prolongación QTc.

ABSTRACT

- a. Objective: The essential aim of this study is to obtain a clear and precise knowledge about the risk of malignant arrhythmias caused by certain drugs.
- b. Methods: The principal source of information was Pubmed. From this database I obtained the completely of articles to review. Additionally, other information has been obtained by other sources like the Spanish drug Agency.
- c. Results: The most relevant information about the study is:
- Long QT syndrome is an electrical heart disorder very common in the population.
 - Age >65, combination of some drugs which can produce QT prolongation and electrolytes disorders are the main risk factors.
 - Long QT syndrome can trigger malignant arrhythmias such as *torsade de pointes* or ventricular fibrillation.
 - Some congenital forms of long QT syndrome has been described and researchers have demonstrated that acquired long QT syndrome has genetic predisposition.
 - It is recommended not to use several drugs that could lengthen the QT interval, specially between people with some risk factors.
- d. Conclusions: Taking into account the prevalence of this channelopathy, it is recommended to assess the presence of risk factors for long QT syndrome in each patient, considering that the risk could exceed the benefit. Also, new investigations related with individual genetic predisposition will allow a safety and accurate drug prescription.

Key words: Long QT syndrome, drugs, drug-induced, arrhythmias, pharmacokinetics, Qtc prolongation.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome del QT largo es un desorden eléctrico del corazón sin alteración estructural cardíaca que puede provocar arritmias causantes de muerte súbita. Puede ser congénito debido a alteraciones genéticas o adquirido secundariamente a la toma de fármacos. Su importancia reside en la asociación con una arritmia potencialmente mortal, la *torsade de pointes* o taquicardia ventricular polimorfa que rápidamente se convierte en fibrilación ventricular y muerte súbita.^{1,2}

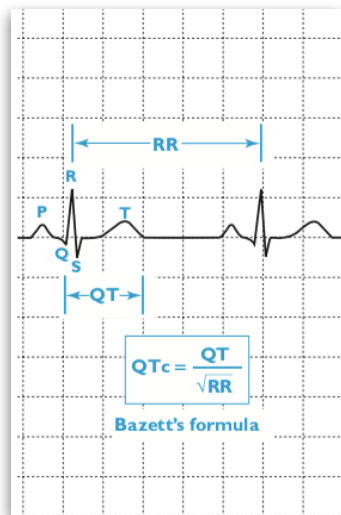
La prevalencia del síndrome del QT largo congénito se estima aproximadamente en 1 de cada 2.000-2.500 habitantes y aparece característicamente antes de los 40 años. La prevalencia del síndrome del QT largo adquirido es desconocida, puede aparecer a cualquier edad y es más frecuente en pacientes polimedcados mayores de 65 años.^{1,3}

El intervalo QT mide la duración de la despolarización y repolarización ventricular y es medido en milisegundos (ms) en el electrocardiograma. Se mide manualmente desde el comienzo de la onda Q del complejo QRS hasta el final de la onda T, usando el promedio de los valores obtenidos en 3 ciclos cardíacos. Para medirlo de manera adecuada se registra el electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo, evitando el periodo postpandrial para evitar que el QT se adapte a la frecuencia cardíaca. Debe ser medido en las derivaciones donde la onda T se objetiva mejor como la derivación DII.

Si se sospecha un alargamiento del QT secundario a fármacos se deberá realizar un electrocardiograma en el momento de máxima concentración plasmática.

Se han utilizado varios métodos para medir el intervalo QT ya que este varía según múltiples factores como factores técnicos, biológicos, inter o intraobservador y sobre todo, la frecuencia cardíaca. De tal manera que, para estar seguros de que el intervalo QT realmente presenta cambios en la

repolarización ventricular más que cambios con la frecuencia cardiaca, el intervalo QT debe corregirse según las variaciones de la misma. La ecuación más utilizada para calcular el QT corregido es la fórmula de Bazzet:



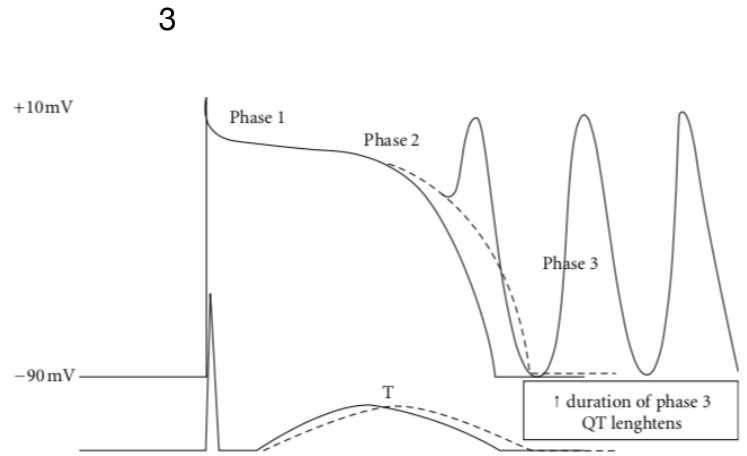
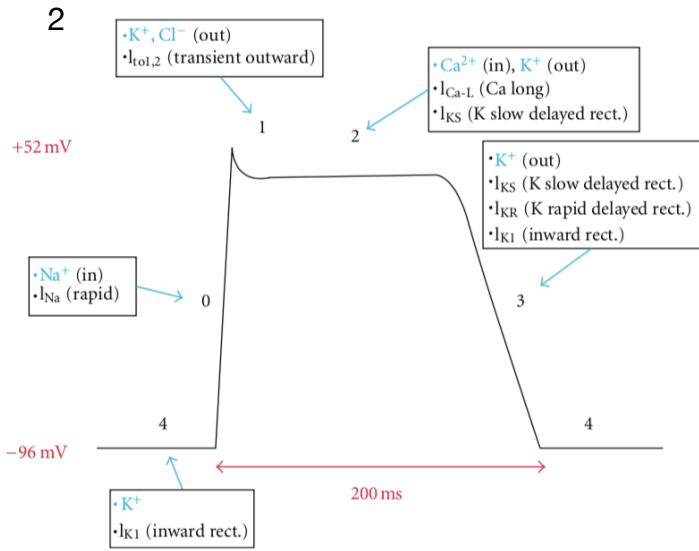
$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Imagen 1: descripción intervalo RR y fórmula QT_c

Donde QT_c es el QT corregido según la frecuencia cardiaca y RR es el intervalo entre dos ondas R del electrocardiograma. El intervalo QT_c normal en adultos no debe ser superior a 450 ms en hombres y no superior a 470 ms en mujeres. Así un QT corregido superior a estos valores se considera patológico.

1,2,4

La actividad eléctrica del corazón está mediada por canales que regulan el flujo de iones hacia dentro y hacia fuera de los miocitos. Las corrientes de despolarización hacia el interior del miocito, principalmente por canales de Na⁺ y Ca²⁺, tienen como resultado una despolarización normal, y las corrientes de repolarización hacia fuera, principalmente a través de canales de K⁺ producen la repolarización. Una mala funcionalidad de estos canales provoca un exceso de cargas positivas en el interior de la célula cardiaca (tanto una inadecuada salida de K⁺ como una excesiva entrada de Na⁺). El exceso de cargas positivas intracelulares prolonga la repolarización ventricular y tiene como resultado un alargamiento del intervalo QT.²



Imágenes 2 y 3. Fases del potencial de acción del miocito (2). Imagen comparativa en la que se ve como afecta el alargamiento de la fase 3 al intervalo QT del ECG (3)

La clínica generalmente es asintomática y en caso de presentar síntomas existe mucha variabilidad, desde mareos a muerte súbita, fundamentalmente cuando se desencadena *torsade de pointes*. Un único episodio de *torsade de pointes* suele ser muy corto y autolimitado, por ello no suele ser diagnosticado ni reconocido. El problema es que tiende a recidivar y producir síncope e incluso muerte. ^{1,2}

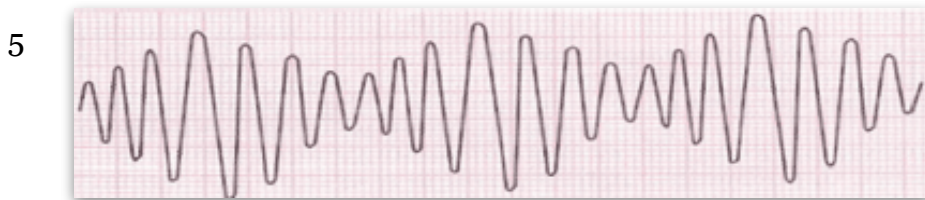
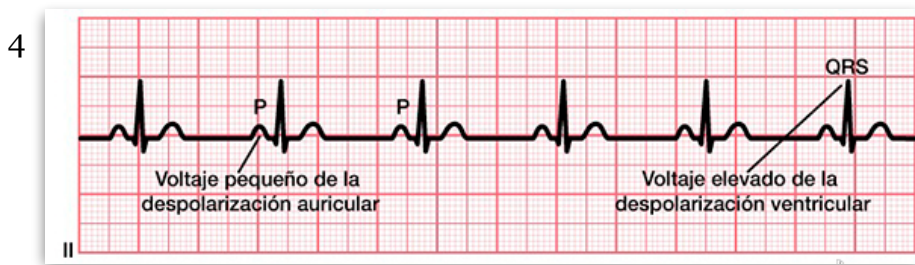


Imagen 4 y 5: ECG normal (4) vs *torsade de pointes* (5).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda ha sido realizada fundamentalmente en la base de datos Pubmed. Se ha utilizado como recurso de búsquedas más específicas el recurso Mesh Data y los artículos de revisión bibliográfica obtenidos han sido variados, predominando fundamentalmente aspectos generales del síndrome del QT largo adquirido. De igual manera, se ha realizado la búsqueda de fármacos más específicos y su relación con esta canalopatía.

BÚSQUEDAS	NÚMERO DE RESULTADOS
Long QT syndrome [mh] AND review [pt]	1253
Long QT syndrome [mh] AND review [pt] AND drugs [mh]	32
drugs [mh] AND long QT syndrome [mh]	150
drug-induced AND QT interval AND torsades de pointes	324
drugs [mh] AND antiarrhythmic [mh] AND long QT syndrome [mh]	14
long qt syndrome AND pharmacokinetics	255
qt interval prolongation AND pharmacokinetics	346
qt interval prolongation AND pharmacokinetics AND drugs	115
acquired long qt syndrome AND pharmacodynamics AND drugs	146
long qt syndrome [mh] AND anthiarrhythmics OR antipsychotics OR antibiotics	35
long qt syndrome [mh] AND anthiarrhythmics AND pharmacokinetics AND review [pt]	0
long qt syndrome [mh] AND anthiarrhythmics OR pharmacokinetics AND review [pt]	0

3. RESULTADOS

Hoy en día son múltiples los fármacos que se han asociado a la aparición de síndrome de QT largo. Sin embargo, numerosos autores han informado que la presencia de determinados factores de riesgo son importantes para el desarrollo de un alargamiento del QT y *torsade de pointes* y que la modificación de los mismos reduce en gran medida el riesgo de síndrome del QT largo adquirido. ^{4,5}

3.1 FACTORES DE RIESGO

1	Intervalo QT > 500 ms
2	Incremento del intervalo QT >60 ms comparado con el valor previo al tratamiento
3	Edad >65 años
4	Sexo femenino
5	Infarto agudo de miocardio
6	Fallo cardiaco con fracción de eyección disminuida
7	Hipopotasemia
8	Hipomagnesemia
9	Hipocalcemia
10	Bradycardia
11	Tratamiento con diuréticos
12	Administración de > 1 fármaco que produzca síndrome del QT largo
13	Concentraciones elevadas en plasma de fármacos que producen alargamiento del QT: <ul style="list-style-type: none">○ Ajuste de dosis inadecuada en drogas eliminadas por vía renal en un paciente con daño renal agudo o enfermedad hepática crónica○ Administración intravenosa rápida de un fármaco que produzca alargamiento del QT○ Interacciones farmacológicas
14	Posible predisposición genética

Tabla 1. Factores de riesgo de síndrome QT largo. ^{2,6,7}

3.2 EVIDENCIAS DEL ALARGAMIENTO DEL QT SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO

Según ciertos autores como Jame E- Tisdale o Dan M. Roden, las mujeres tienen mayor riesgo que los hombres de desarrollar un alargamiento del intervalo QT debido a factores hormonales. La testosterona produce un acortamiento del QTc y protege del alargamiento del intervalo QT en hombres. Además, cierta evidencia indica que los estrógenos pueden alargar el QT en mujeres. Los pacientes ancianos, generalmente por encima de los 65 años tienen mayor riesgo de *torsade de pointes* inducida por fármacos, lo que puede estar relacionado con concentraciones séricas bajas de testosterona en hombres y de progesterona en mujeres. ^{2,6}

Además, se ha evidenciado que la hipopotasemia es un factor de riesgo importante en el desarrollo de *torsade de pointes* ya que la modulación del canal de K⁺ rápido (gen hERG) se modula por el K⁺ extracelular. Cuando el K⁺ extracelular está disminuido, la amplitud de corriente del canal se reduce y provoca un alargamiento en el tiempo de repolarización ventricular. ^{2,5,8}

Otras alteraciones electrolíticas también favorecen la aparición de prolongación del QT. De hecho, la terapia con diuréticos incrementa el riesgo debido a las alteraciones iónicas que produce. ^{2,7}

Asimismo, se ha demostrado problemas cardiológicos como el infarto agudo de miocardio produce un alargamiento del tiempo de repolarización ventricular. Este efecto ocurre durante el episodio de infarto, sin embargo, desaparece pasado éste ya que el QTc no se encuentra permanentemente alargado. De igual modo, el fallo cardíaco con fracción de eyección disminuida también produce un alargamiento del QTc y aumenta el riesgo 2 o 3 veces más que los pacientes que preservan una fracción de eyección normal. ^{6,8}

Tanto los efectos farmacocinéticos como farmacodinámicos se han visto relacionados con la prolongación del QTc. La interacción farmacodinámica del uso concomitante de varios fármacos que alteren el QTc puede provocar alargamiento del mismo si los fármacos tienen efectos aditivos o potenciadores.

Un efecto farmacocinético puede ocurrir si el fármaco reduce el aclaramiento de otro fármaco que prolongue el QT, dando lugar a concentraciones plasmáticas elevadas. Este tipo de interacciones farmacocinéticas implican generalmente metabolización por isoenzimas específicas del citocromo P450. Principalmente CYP2D6 y CYP3A. ^{5,7}

Por otro lado, el hecho de que determinados segmentos de la población tengan más riesgo para desarrollar síndrome del QT largo inducido por fármacos sugiere según numerosos autores la existencia de cierta predisposición genética. ^{4,7} Según sus estudios, este grupo de sujetos presenta mayor respuesta a los fármacos y éstos pueden desenmascarar desórdenes genéticos dando lugar a síntomas. La interacción entre genes y fármacos puede ser debida a varios mecanismos:

- Mutaciones en determinados canales iónicos que incrementan el riesgo de prolongación del QT.
- Variaciones genéticas que potencian el efecto de ciertos fármacos para prolongar el QT.
- Variaciones en los procesos de metabolización y transporte de proteínas que modifican la farmacodinamia del fármaco.

Ciertos autores, entre los que destacan Jeffrey A. Tobwin o Bruno H. Ch. Stricker, han descubierto que previamente, síndromes del QT largo que habían pasado desapercibidos eran identificados en un 5-20% de pacientes con *torsade de pointes* inducida por fármacos. Estos pacientes tienen mutaciones atípicas en las formas congénitas del síndrome del QT largo y se encuentran asintomáticos con un intervalo QTc en el borde de la normalidad. Después de la exposición a fármacos alargadores del QTc, estos sujetos parecen ser más susceptibles al bloqueo del canal HERG (canal de K⁺ rápido del miocito) y al desarrollo de alargamiento del QTc. ^{4,8}

Asimismo, dado que las diferencias étnicas implican variación genética, resulta útil estudiar la etnicidad en relación con la susceptibilidad a desarrollar prolongación del QT. Se ha descubierto que, aproximadamente entre un 5 y 10%

de la población caucásica son metabolizadores lentos. Se define como metabolizador lento aquel sujeto que posee dos alelos no funcionantes de la enzima CYP2D6. Esta condición implica mayor riesgo de desarrollo de alargamiento del QTc y *torsade de pointes*.^{5,9}

Además, dado que únicamente una pequeña proporción de mutaciones congénitas han sido detectadas en un numeroso grupo de pacientes con síndrome del QT largo adquirido por fármacos, parece importante buscar genes adicionales que pueden indirectamente estar implicados en el desarrollo de esta canalopatía.^{8,9}

De igual modo, la activación simpática puede ser el desencadenante de *torsade de pointes* en pacientes con alteraciones congénitas, por eso se estudió los genes 1 y 2 del receptor **β -adrenérgico** en pacientes con síndrome del QT largo adquirido. Sin embargo, ninguno de los polimorfismos detectados en estos genes ha sido útil para la prevención de *torsade de pointes* inducida por fármacos. Por lo tanto, su relación queda en duda.^{5,7}

3.3 FÁRMACOS INDUCTORES DE SÍNDROME DEL QT LARGO

Varios artículos evidencian una gran cantidad de fármacos relacionados con el síndrome del QT largo, sin embargo los más utilizados y que con más frecuencia producen esta arritmia se exponen en la siguiente tabla:

FAMILIAS DE MEDICAMENTOS	PRINCIPIOS ACTIVOS
ANTIARRÍTMICOS	Amiodarona Sotalol Quinidina Procainamida Disopiramida
ANTIISTAMÍNICOS	Terfenadina Astemizol
ANTIBIÓTICOS	Eritromicina Claritromicina Esparfloxacino Pentamidina
ANTIPALÚDICOS	Halofentrina Cloroquina
ANTIFÚNGICOS	Ketoconazol Itraconazol
ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS	Escitalopram Citalopram Clomipramina Amitriptilina
NEUROLÉPTICOS	Haloperidol Clorpromazina Tioridazina Pimozida
PROGINÉTICOS	Cisaprida Ondansetron

Tabla 2: Fármacos relacionados con síndrome de QT largo ^{3, 4, 8, 10}

3.3.1 ANTIARRÍTMICOS

Según los autores Yee Guan Yap y A John Camm, los antiarrítmicos de la clase Ia (***quinidina, procainamida, disopiramida***) y III (***amiodarona, sotalol***) son los que con más frecuencia producen síndrome del QT largo.^{3, 4, 8}

Sin embargo, se han encontrado discrepancias entre la asociación de estas clases de antiarrítmicos y la incidencia de *torsade de pointes*. Algunos autores informan que los antiarrítmicos de clase Ia producen *torsade de pointes* a una concentración baja o subterapéutica mientras que los antiarrítmicos clase III asocian alta incidencia de *torsade de pointes* a medida que las dosis plasmáticas aumentan. Por ello, estos autores destacan que la asociación con *torsade de pointes* es más fuerte con los antiarrítmicos de clase Ia que con los de clase III, cuya correspondencia no queda del todo clara.

Los antiarrítmicos bloqueantes puros del canal de K⁺ rápido como el ***sotalol***, prolongan el QT e inducen *torsade de pointes* de manera directamente proporcional a su concentración antes de que las corrientes de K⁺ estén completamente bloqueadas. El principal efecto alargador del QT por ***sotalol*** varía 10-40 ms para dosis entre 160-640 mg/día.¹⁰

Además, se ha evidenciado que aunque ***sotalol*** y ***amiodarona*** tienen los mismos efectos para alargar el QT, la incidencia de *torsade de pointes* es mucho menor con ***amiodarona*** que con ***sotalol***. Asimismo, la evidencia de un metaanálisis reciente muestra que ***amiodarona*** en realidad reduce el riesgo de muerte por arritmia fatal⁵ y que el riesgo de *torsade de pointes* ocurre más frecuentemente en pacientes con hipopotasemia o bradicardia.^{5,10,11}

Por el contrario, ***sotalol*** tiene una incidencia del 0,3% para una dosis diaria de 80mg, que aumenta a un riesgo de 3,8% si la dosis es >680mg/día. El riesgo aumenta también en mujeres, y pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido, insuficiencia cardíaca congestiva o taquicardia ventricular. El riesgo de *torsade de pointes* se reduce mediante ajuste de dosis de acuerdo con el aclaramiento de creatinina y monitorizando el ECG. Por ello, ***sotalol*** está

contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina <40ml/min o intervalo QT > 450 ms.^{2,6,12}

3.3.2 ANTIHISTAMÍNICOS

Se ha demostrado que los antihistamínicos de segunda generación, también llamados no sedantes (principalmente ***terfenadina y astemizol***) han sido declarados como productores de alargamiento del QT y en algunos casos *torsade de pointes*.^{7,10}

En la mayoría de las ocasiones los efectos arritmogénicos se ponían de manifiesto cuando la dosis recomendada era sobrepasada, cuando los antihistamínicos se administraban conjuntamente con otras drogas que inhibían las enzimas hepáticas CYP 450 (como por ejemplo ***imidazol, antifúngicos y macrólidos***), en insuficiencia hepática o en pacientes con síndrome del QT largo congénito.⁹

Al igual que los antiarrítmicos clase III, se ha visto que ***terfenadina y astemizol*** alargan el potencial de acción y el intervalo QT al bloquear el canal de K⁺ rápido³ lo que favorece el desarrollo de despolarizaciones prematuras que aumentan el riesgo de *torsade de pointes*.^{5,10, 13}

Se ha comprobado del mismo modo que, como la mayoría de los antihistamínicos no sedantes son metabolizados vía CYP 450 (isoenzima CYP3A4), el uso paralelo de otros fármacos o alimentos (zumo de pomelo) que se metabolizan por la misma enzima puede provocar que esta enzima se inhiba o que se produzca un daño a nivel hepático que tenga como resultado el aumento de los niveles plasmáticos de esos fármacos produciendo cardiotoxicidad.¹⁰

Además, la coadministración de antihistamínicos de segunda generación con fármacos que prolonguen el QT por la misma o diferente vía tiene como efecto adverso el aumento del tiempo de repolarización ventricular. Otros factores farmacológicos se relacionan del mismo modo con la respuesta cardíaca a los antihistamínicos, como por ejemplo las propiedades fisicoquímicas del medicamento, su perfil metabólico y su distribución tisular.^{6, 14}

Los nuevos antihistamínicos (**loratadina, ebastina, cetiridina, fexofenadina, etc**) han sido recientemente introducidos en el mercado y el perfil de seguridad cardiológica está por confirmar. ¹⁰

Según los autores Yee Guan Yap y A John Camm, aquellos con poca o nula capacidad para bloquear los canales rectificadores de K⁺ tienen más probabilidad de poseer mayor seguridad cardiológica. ^{10, 15}

La mayoría de la evidencia científica indica que el potencial torsadogénico no depende de la clase de antihistamínico no sedante ya que algunos de ellos como **terfenadina o astemizol** tienen un riesgo proarrítmico alto mientras que otros tienen poco riesgo como **azelastina, mizolastina** o no están asociados a prolongación del QT, ni a *torsade de pointes* como **loratadina, ebastina, fexofenadina**. ^{10, 15}

Hay que destacar que aparte de las contraindicaciones que presentan estos fármacos, la incidencia de cardiotoxicidad es muy baja en relación con el uso extendido que tienen estos fármacos en la población general. ¹⁵

3.3.3 ANTIBIÓTICOS

Según numerosos estudios los antibióticos que han demostrado tener predisposición para alargamiento del QT y a *torsade de pointes* son **macrólidos (azitromicina, eritromicina, claritromicina), quinolonas, antifúngicos y antipalúdicos**.^{4,6,10}

De manera similar a los antiarrítmicos clase III y antihistamínicos, los macrólidos alargan el QT y alteran la repolarización ventricular favoreciendo la aparición de arritmias malignas. Anteriormente se pensaba que **azitromicina** tenía un perfil cardiológico más seguro que **eritromicina y claritromicina** sin embargo, en marzo del 2013 la FDA notificó el poder de **azitromicina** para aumentar el intervalo QT y desencadenar *torsade de pointes*. ¹⁶

En cuanto a las quinolonas, **esparfloxacino** aumenta el intervalo QT de manera proporcional a la concentración sérica, mientras que **levofloxacino y ofloxacino** no alargan la duración de la despolarización en un amplio rango de

concentraciones. Así, **esparfloxacino** emplea un efecto electrofisiológico como los antiarrítmicos clase III mientras que **levofloxacino y ofloxacino** no. Clínicamente, no es bien conocido si **esparfloxacino** es causa de *torsade de pointes* espontánea, sobre todo en los pacientes de bajo riesgo. Los casos registrados desde su comercialización informaron de casos de arritmias en pacientes con problemas cardíacos de base.¹⁰

Grepafloxacino, una nueva quinolona introducida en el Reino Unido ha sido recientemente retirada del mercado por sus efectos prolongadores del QT y algunos casos de *torsade de pointes*.¹⁰

Los estudios preclínicos y clínicos disponibles demuestran que existe cierta variabilidad dentro de las quinolonas para producir alargamiento del QT y que su potencia varía a la hora de producir *torsade de pointes*. En general, aparte de **grepafloxacino y esparfloxacino**, las quinolonas que están en el mercado o van a ser lanzadas son seguras desde el punto de vista cardiológico, con una frecuencia de efectos adversos de alrededor de 1 entre 1.000.000 de prescripciones aunque cabe resaltar que otros autores como Liu X o Ma J, afirman en sus estudios que **levofloxacino y moxifloxacino** tienen un elevado riesgo de arritmias.^{2, 17, 18}

Los antipalúdicos se merecen cierta atención dada su alta frecuencia de prescripción a nivel mundial. **Quinina y halofantrina** han demostrado prolongar el QT a la dosis estándar.¹⁰

Halofantrina induce prolongación del QT en relación a la dosis mientras que **mefloquina** no afecta al mismo. Sin embargo, el riesgo de alargamiento del QT era mayor si **halofantrina** se administra como tratamiento de segunda línea después de una terapia inicial ineficaz con **mefloquina**.¹⁰

Se recomienda no prescribir **halofantrina** con otros medicamentos que puedan alargar el intervalo QT o en pacientes que tengan problemas cardíacos asociados al intervalo QT.¹⁰

La cardiotoxicidad de los antipalúdicos es mayor en pacientes que padecen insuficiencia renal aguda, especialmente después de 2 o 3 días de tratamiento.

Por tanto, se recomienda monitorizar el ECG mientras se administra **quinina** en infusión intravenosa. No obstante, es interesante resaltar que realizar ECG previos al tratamiento es poco predictivo de prolongación del QT en el tratamiento vía oral con **halofentrina**, aunque puede ser útil para evaluar pacientes con problemas cardiológicos preexistentes. Esto es debido a que el grado de prolongación del QT va en relación a las concentraciones plasmáticas de **halofentrina**.¹⁰

Los antifúngicos que prolongan el intervalo QT bloqueando los canales de K⁺ rápidos son **ketoconazol e itraconazol**. De manera similar a los macrólidos, estos antifúngicos inhiben la citocromo P450 CYP3A4 isoenzima. Además, la administración conjunta de **ketoconazol e itraconazol** con otros fármacos alargadores del QT a través del bloqueo de la citocromo P450 CYP3A4 (como por ejemplo **terfenadina**) aumentan en mayor grado el QT y asocian riesgo elevado de *torsade de pointes*.¹⁰

3.3.4 ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

El uso extendido de los antidepresivos ha hecho que aumente el interés por su cardiotoxicidad. El efecto de estos fármacos sobre el QT ha sido estudiado, obteniéndose resultados variables. Los medicamentos que han demostrado intervenir en el alargamiento del QT son **amitriptilina, doxepina, desipramina, citalopram, escitalopram, imipramina, y clomipramina**^{2,10}, mientras que **dosulepina** no produce ningún efecto arritmogénico.

La Agencia Española del Medicamento ha informado sobre la capacidad de **citalopram y escitalopram** para alargar el intervalo QT, de manera proporcional a la dosis administrada, recomendando:^{19,20}

- **Citalopram**: la dosis máxima recomendada en adultos es 40 mg/día. En pacientes mayores de 75 y con disfunción hepática, la dosis máxima es 20 mg/día.
- **Escitalopram**: En pacientes mayores de 65 años en tratamiento por episodios depresivos mayores, trastornos de pánico con o sin agorafobia,

trastornos de ansiedad generalizada y trastorno obsesivo compulsivo, la dosis máxima es 10 mg/día.

En niños, la preocupación acerca del efecto de los antidepresivos creció cuando se detectaron varios casos de muerte súbita en pacientes en tratamiento con estos fármacos. Los antidepresivos implicados fueron **desipramina, clomipramina e imipramina** y no hubo una sobredosis asociada a la muerte.¹⁰

El mecanismo implicado podría ser aumento o descenso del metabolismo por los citocromos hepáticos. Por ejemplo, las mutaciones genéticas del citocromo CYP2D6 que provocan un metabolismo lento de los antidepresivos tricíclicos con el siguiente acúmulo y cardiotoxicidad, han sido descritas como posible mecanismo. Asimismo, la administración conjunta de otros fármacos que pueden alterar las concentraciones de los mismos así como la de sus metabolitos podrían afectar de la misma manera al intervalo QT. Por este motivo, se ha recomendado realizar un ECG a todo niño y adolescente al iniciar y al subir la dosis de antidepresivo.²⁻⁴

En los últimos años, se han registrado casos de alteraciones en el ECG en pacientes con sobredosis de antidepresivos y neurolépticos (**fenotiazina, amitriptilina, fluoxetina**) y dosis terapéuticas de **loxapina y trifluoperazina** que se asemejan a los cambios electrocardiográficos propios de un síndrome de Brugada (bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en precordiales derechas). Estos cambios, sin embargo, desaparecían al retirar el fármaco y no se reproducían al realizar test de provocación con **flecainida**.¹⁰

Estudios celulares evidencian que de forma similar a los antiarrítmicos clase IC (**flecainida, propafenona**) **amitriptilina, fenotiazina y fluoxetina** producen bloqueo del canal de Na⁺ del miocito y reducen la activación del canal transitorio de K⁺, lo que provoca una menor duración del potencial de acción e induce un gradiente eléctrico dentro del miocito que produce los cambios típicos del ECG descritos anteriormente^{9,11}

Sin embargo, estos cambios en el ECG probablemente solo se produzcan en pacientes con sobredosis de estos fármacos ya que no pueden ser reproducidos tras una prueba con **flecainida**.^{9,11}

Además, también es posible que estos pacientes posean alteraciones de los canales de Na⁺ y que las disfunciones clínicas que presenten se vean enmascaradas por la administración de ciertos de estos fármacos. De este modo, se ha propuesto que puede haber un mecanismo distinto que provoque muerte súbita en pacientes con tratamiento crónico con antidepresivos tricíclicos y neurolepticos. Sin embargo, se requieren más estudios para investigar adecuadamente ese fenómeno.^{2,11}

3.3.5 NEUROLÉPTICOS

Desde hace mucho tiempo los neurolepticos se han asociado al síndrome del QT largo y *torsade de pointes* tanto a dosis terapéutica como en sobredosis.

Algunos de ellos son **fenotiazinas, tioridazina, haloperidol y flupenazina**. De todos ellos, **tioridazina** era el arritmogénico más potente, con alta incidencia en causar prolongación del QT. Además, el uso de **tioridazina** también se ha visto asociado a la disminución de la amplitud de la onda T y a la prominencia de la onda U en un aproximadamente 50% de los pacientes que recibieron dosis de 100-400 mg/día. No obstante, raramente con consecuencias clínicas.

Haloperidol se ha relacionado con síndrome del QT largo y su mecanismo de producción está relacionado con su metabolismo por medio de la enzima citocromo CYP2D6, especialmente cuando se usa junto con **tioridazina**.^{6,21}

A dosis tóxicas, **tioridazina** puede producir bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular, prolongación del QT y taquicardia ventricular recurrente así como fibrilación ventricular. Tanto a dosis tóxica como terapéutica **tioridazina** puede inducir *torsade de pointes*. En presencia de hipopotasemia,

torsade de pointes puede desencadenarse incluso a baja dosis (50 mg diarios) de **tioridazina**.^{2,5}

Sertindol es un nuevo antipsicótico atípico utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia. Su eficacia y seguridad fueron evaluadas en estudios clínicos a doble ciego en EEUU y Europa. Una ligera prolongación del QT fue evidenciada con **sertindol** en ensayos clínicos tempranos aunque torsade de pointes no fue registrada en dichos estudios. Sin embargo, 12 muertes súbitas no explicadas y 23 casos de síncope ocurrieron en entre 1446 pacientes durante ensayos clínicos antes de la comercialización de **sertindol**. Un total de 27 muertes relacionadas con su uso fueron informadas por la US Food and Drug Administration (FDA) en 1996. Aunque una revisión independiente no encontró relación causal entre esas muertes y **sertindol**, en 1996 el fármaco no fue comercializado en Estados Unidos.¹⁰

No obstante, **sertindol** sí fue comercializado en Europa. Sin embargo, en el comité de Seguridad de Fármacos de Reino Unido se notificaron 36 posibles reacciones adversas con un resultado fatal a finales de noviembre de 1998, aunque no todas estaban relacionadas con muerte súbita de origen cardiológico.

Además, debido a la notificación de 13 de arritmias cardíacas severas pero no fatales desde la comercialización de **sertindol** en Reino Unido, se consideró que los riesgos del tratamiento con este fármaco superaban los beneficios. Debido a estos hechos, los fabricantes de **sertindol** retiraron este medicamento del mercado en diciembre de 1998 en Reino Unido, pendientes de futuros estudios de evaluación. Hoy en día se ha demostrado (Nielsen J, Graff C, Hardahl T et al) que **sertindol** posee una gran afinidad como antagonista del canal de potasio rápido y su bloqueo produce, en parte, la prolongación del QT observada con este fármaco.²²

Pimozida es un neuroléptico con riesgo cardiovascular conocido incluyendo alargamiento del QT. Torsade de pointes se ha descrito después de intoxicación aguda. El riesgo de cardiotoxicidad se ve incrementado con la administración concomitante de fármacos que inhiben la citocromo P450 CYP3A4 como por ejemplo, **claritromicina y Ketokonazol**. Debido al

informe de arritmias cardiacas asociadas a la administración de **pimozida** su uso se ha restringido. ^{5,6}

3.3.6 PROCINÉTICOS

De los fármacos de este grupo, **cisaprida**, agente procinético utilizado para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, gastroparesia y pseudo-obstrucción intestinal de la infancia, tiene una estructura química similar a **procainamida** (antiarrítmico clase IA).

Cisaprida inhibe la corriente rápida de K⁺, lo que explica el aumento del tiempo de repolarización ventricular. En estados Unidos Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, et al publicaron un artículo que informaba de que durante su comercialización entre 1993 y 1999, 341 pacientes padecieron algún tipo de alteración cardiológica, y 80 de ellos murieron. Las muertes estuvieron directa o indirectamente relacionadas con una arritmia. Además, un porcentaje considerable de estos pacientes, aproximadamente un 50%, tomaban de manera concomitante un **macrólido o un antifúngico**. Estos fármacos podrían inhibir la enzima citocromo 450 CYP3A4 que se encarga de la metabolización de **cisaprida**, dando como resultado el aumento de su concentración plasmática.

^{4,23}

Desde que fue comercializado, se han informado numerosos casos de reacciones adversas cardiacas tanto en Estados Unidos como en Reino Unido, de tal manera que los riesgos superan los beneficios del tratamiento.

En España, en el año 2000, debido al riesgo de aparición de alteraciones cardiológicas graves (principalmente arritmias) durante el tratamiento con **cisaprida**, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) restringió las indicaciones y las condiciones de uso, calificándolo como medicamento de Diagnóstico Hospitalario. ²⁴

Más adelante, en el año 2002, la Comisión Europea actualizó de nuevo sus indicaciones tras una nueva revisión del balance riesgo-beneficio de **cisaprida**, y se declaró la necesidad de mantener un registro obligatorio y realizar un seguimiento cercano de todos los pacientes en tratamiento con este procinético,

con la finalidad de garantizar la administración únicamente según las condiciones autorizadas.

La reducción en el uso de **cisaprida** desde el año 2000, y las dificultades en el estricto control de su prescripción, ha ocasionado la suspensión de la comercialización en España y el resto de los países europeos.

Hoy en día se encuentran comercializados en España dos fármacos que contienen **cisaprida**: **Prepulsid®**, **Arcasin®**. Éstos fármacos se pueden prescribir únicamente en pacientes en los que otros tratamientos no han sido efectivos o en aquellos casos en los que las alternativas terapéuticas estén contraindicadas. Las indicaciones son las siguientes:

- Adultos: Tratamiento de exacerbación aguda y grave de gastroparesia crónica demostrada, de origen idiopático o diabético, cuando otros tratamientos alternativos hayan fracasado.

- Niños: Tratamiento de reflujo gastroesofágico patológico demostrado (GERD), cuando otros tratamientos alternativos hayan fracasado, en recién nacidos y niños hasta 36 meses

La AEMPS recomienda, por tanto, revisar los tratamientos actualmente en curso con **cisaprida**, valorando la utilización de otras alternativas terapéuticas.

24

Otro fármaco de este grupo que ha demostrado producir prolongación del intervalo QT dependiente de dosis es el **ondansetrón**. Su uso en unidades de cuidados intensivos pediátricos se ha visto relacionada con la aparición de síndrome de QT largo, principalmente en pacientes que presentaban alteraciones hidroelectrolíticas de base.²⁵

La Agencia Española del Medicamento recomienda administrar una sola dosis máxima de 16mg intravenosa en infusión durante al menos 15 minutos para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Asimismo, desaconseja el uso de **ondansetrón** en pacientes con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome del QT largo congénito y recomienda su

vigilancia si se administra en pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT. No hay cambios en la dosis recomendada para su uso en prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en adultos. ²⁶

En cuanto a la **domperidona**, la AEMPS informa que produce un ligero aumento del riesgo de arritmias graves o muerte súbita, especialmente en pacientes mayores de 60 años o en tratamiento con dosis de 30 mg. Por ello, recomienda utilizar la menor dosis eficaz posible en todas las edades y vigilar aquellos pacientes con factores de riesgo de alargamiento del QT. ⁷

4. PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DEL QT LARGO INDUCIDO POR FÁRMACOS

Yee Guan Yap, A John Camm o James E. Tisdale, informan en sus publicaciones que las siguientes medidas preventivas pueden reducir el riesgo de aparición del alargamiento del QT y disminuir el riesgo de arritmias malignas:

1	No exceder la dosis recomendada del fármaco y evitar su uso en pacientes con antecedentes personales de enfermedad cardíaca o factores de riesgo para el desarrollo de una arritmia.
2	Antecedentes personales de arritmia ventricular.
3	Evitar el uso concomitante de medicamentos que inhiban la enzima citocromo P 450 (antifúngicos, macrólicos, etc).
4	Evitar el uso de ≥ 2 fármacos que prolonguen el intervalo QT.
5	Evitar el uso de fármacos que provoquen alteraciones electrolíticas. Los niveles séricos de potasio deben ser revisados con regularidad, principalmente en pacientes que tomen diuréticos eliminadores de K ⁺ .
6	En pacientes con insuficiencia renal o hepática, realizar un adecuado ajuste de dosis en función de la eliminación del fármaco.
7	Realizar ECG antes y después del inicio o el incremento de dosis de un fármaco que pueda prolongar el QT.
8	En caso de aparición de <i>torsade de pointes</i> , retirar el fármaco con propiedades arritmogénicas.
9	Registrar en una lista y actualizar los fármacos que prolongan el QT.
10	Informar de eventos cardíacos arritmogénicos a las autoridades de seguridad farmacológica.

Tabla 3. Medidas para prevenir la aparición de síndrome de QT largo ^{2,10}

Igualmente, ciertos autores como James E. Tisdale o Charlotte van Noord, afirman que puede ser de utilidad en la prevención de este síndrome la cuantificación del riesgo de desarrollo de prolongación del QT y *torsade de pointes*. En los pacientes hospitalizados se han establecido una serie de factores de riesgo para predecir el riesgo de desarrollo, que se exponen en la siguiente tabla: ^{2,4,6}

FACTORES DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Edad >65	1
Sexo femenino	1
Diurético de asa	1
Potasio sérico ≤ 3.4 mmol/L	2
Intervalo QT > 450 ms	2
Infarto de miocardio	2
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida	3
1 fármaco alargador del QT	3
≥ 2 fármacos alargadores del QT	3
Sepsis	3
Máxima puntuación	21

Tabla 4. Factores de riesgo involucrados en el síndrome del QT largo.

Un valor < 7 indica riesgo bajo, un valor entre 7 y 10 indica riesgo moderado y un valor ≥ 11 indica riesgo alto. Aproximadamente el 50% de los pacientes con riesgo moderado-alto (puntuación ≥ 7) desarrollan *torsade de pointes*.

La actuación a seguir según la puntuación de riesgo es la siguiente:

- Paciente con riesgo bajo de desarrollar *torsade de pointes*: no hay interacciones farmacológicas de relevancia, por lo tanto, no es necesario realizar ningún ajuste de dosis.

- Paciente con riesgo moderado: hay que mantener concentraciones adecuadas de Na^+ , K^+ y Mg^{2+} y se recomienda monitorizar el QT_c cuando sea posible.
- Paciente con riesgo alto: si es posible se recomienda prescribir otra alternativa terapéutica que no aumenta el intervalo QT.

Ante la presencia de *torsade de pointes* el manejo del paciente incluye; identificar y retirar los fármacos, aumentar las dosis de potasio y magnesio en pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia y administrar 1 o 2 gr de magnesio intravenoso. En pacientes con respuesta refractaria al tratamiento y bradicardia está indicado el uso de isoproterenol intravenoso o marcapasos temporal para aumentar la frecuencia cardíaca, disminuir el intervalo QT y facilitar la restauración del ritmo sinusal. ¹⁰

5. GENES IMPLICADOS EN EL SÍNDROME DEL QT LARGO

Maartje N. Niemeijer, Marten E. Van der Berg publicaron un artículo sobre farmacogenética en el cual afirmaban que la susceptibilidad para desarrollar síndrome del QT largo no depende únicamente de alteraciones hidroelectrolíticas o farmacológicas, sino que puede estar sujeta a cierta variación genética. Hay que tener en cuenta que la duración del intervalo QT se hereda con una probabilidad del 35% y que los familiares de primer grado de pacientes que padecen síndrome del QT largo congénito tienen más riesgo de síndrome del QT largo inducido por fármacos que la población sin antecedentes familiares.^{9, 27,28}

El gen que con más frecuencia vieron que estaba asociado a la duración del QT es el NOS1AP localizado en el cromosoma 1. Éste gen se encarga de la regulación de los canales de calcio del miocito, controlando los niveles de calcio intracelular y la contracción del mismo. Los fármacos que inhiben estos canales, como por ejemplo **amiodarona**, **sotalol** o ciertos diuréticos tienen un riesgo incrementado de prolongación del QT. También se han descrito mutaciones atípicas en pacientes asintomáticos con síndrome del QT largo congénito y que presentaban un QTc en el límite de la normalidad. Estos pacientes mostraban, ante la exposición a fármacos que alargan el QT, un bloqueo en el canal de K⁺ rápido codificado por el gen hERG (ether-à-go-go-related gene).^{9,29}

Así como la duración del intervalo QT está sujeta a variabilidad genética, el riesgo individual de alargamiento del QT inducido por fármacos también está influenciado por factores genéticos. Estas variaciones producen respuestas farmacológicas variables debidas tanto a efectos farmacocinéticos como farmacodinámicos.⁴

Los genes que codifican la enzima citocromo P450 están involucrados en efectos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolización y eliminación del fármaco) y entre los más frecuentes se encuentran: CYP2D6, CYP3A4 y CYP2C9. Las alteraciones en los genes CYP3A4 y CYP2C9 aumentan el riesgo de alargamiento del QT y torsade de pointes inducido por el uso de antibióticos, excepto por las quinolonas. Asimismo, la glicoproteína P, una proteína trans-

membrana que actúa como bomba para expulsar sustancias al exterior de la célula, influye en la biodisponibilidad de ciertos medicamentos. Mutaciones en los genes que codifican esta enzima pueden tener efecto modificador o potenciador del alargamiento del QT. ^{9,30}

En cuanto a la susceptibilidad farmacodinámica, la mutación del canal de K⁺ rápido hERG puede ser bloqueado por dos vías distintas: bloquear directamente el canal o bloquear indirectamente el tráfico de proteínas disminuyendo el número de canales en la membrana. El resultado es la inhibición de la corriente rápida de K⁺ que provoca un alargamiento del potencial de acción, aumentando el riesgo de despolarizaciones prematuras, arritmias y muerte súbita. ^{29,30}

Otra enzima que recientemente se ha descubierto en relación con el alargamiento de la duración del potencial de acción es la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3Ks). Cuando esta enzima se inhibe se producen alteraciones iónicas en el potencial de acción cardíaco: las corrientes de Na⁺, K⁺ rápida y lenta, y la corriente de Ca²⁺ disminuyen de tal manera que el intervalo QT se alarga. ³¹

Este alargamiento del QT es más frecuente cuando se combinan alteraciones en el canal de K⁺ rápido y en el canal de Na⁺. Los inhibidores de la tirosin quinasa, como nilotinib, actúan por este novedoso mecanismo, requiriendo varias horas para producir un efecto significativo. ³¹

Además, se ha observado que la insulina estimula la actividad de PI3K, uniéndose y activando el receptor de insulina tirosinquinasa. La diabetes es una enfermedad en la cual la secreción de insulina se reduce o es ausente, o bien la sensibilidad a la misma en los tejidos (incluido el corazón) está disminuida. Por ello, no es sorprendente que la diabetes esté asociada a una actividad de PI3K reducida, prolongando el intervalo QT y aumentando la incidencia de muerte súbita. ³¹

6. CONCLUSIONES

Dado que el síndrome del QT largo puede producirse en personas con mayor predisposición debido a variaciones genéticas, el estudio de ciertos fármacos en estos pacientes puede provocar que sean retirados del mercado, cuando podrían ser beneficiosos y seguros para aquellos pacientes que no sean portadores de una mutación. Por ello, un conocimiento más preciso de los fármacos que alargan el intervalo QT es importante en la predicción del síndrome y en la prescripción de medicamentos de forma segura. De igual modo se podría evitar la retirada innecesaria de medicamentos del mercado.

Otras consideraciones importantes a tener en cuenta serían que en aquellas personas que precisen medicación que pueda alargar el intervalo QT es necesario:

- Valorar la presencia de factores de riesgo como bradicardia, alteraciones iónicas o endocrinas que puedan prolongar el intervalo QT ya que el riesgo superaría el beneficio y la prescripción podría estar contraindicada.
- Evitar combinar varios fármacos que alargan el QT o que inhiben su metabolismo porque se potencia la capacidad prolongadora del QT y aumenta el riesgo de *torsade de pointes*.
- No administrar dosis superiores a las recomendadas.
- Realizar un ECG antes de la administración del fármaco con poder alargador del QT y evitar su uso en pacientes con intervalo QT ligeramente prolongado.

Además, se recomienda de igual manera una vez prescrito el medicamento:

- Vigilar la aparición de posibles factores de riesgo que puedan potenciar el riesgo de arritmia.
- Si existe necesidad de prescribir un nuevo medicamento, valorar si éste tiene capacidad para alargar el QT, si inhibe alguna enzima o si potencia otros factores de riesgo del desarrollo de *torsade de pointes*.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Blanco A, López I, Cobas MJ. Síndrome de QT largo. Cad atención primaria. 2010; 17:40:43.
2. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. Can Pharm J. 2016;149(3):139-52.
3. Escobar C, Echarri R, Amador A, et al. Síndrome de QT largo congénito: revisión de las diferentes variantes y tratamientos. Rev costarric cardiol. 2005 Jan;7(1):23-29.
4. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(1):16-23.
5. Paulussen A.D.C, Aerssens J. Risk factors for drug-induced long QT syndrome. Neth Heart J. 2005;13(2):47-59.
6. Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. N Engl J Med. 2004;350:1013-22.
7. Celaya MC, Martínez J. Medicamentos y prolongación del intervalo QT. BIT. 2013;21 (1):
8. Towin A, Vatta M. Molecular biology and the prolonged QT syndromes. Am J Med. 2001;110:385-98.
9. Niemeijer M, Van der Berg M, Eijgelsheim M, Rijnbeek P, Striker B. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT prolongation: An update. Drug Saf. 2015;38:855-867.
10. Yap Y, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. 2003;89:1363-1372.
11. Antonelli D, Atar S, Freedberg NA, Rosenfeld T. Torsade de pointes in patients on chronic amiodarone treatment: contributing factors and drug interactions. Isr Med Assoc J. 2005;7(3):163-5.

12. Mincholé A, Bueno-Orovio A, Laguna P, Pueyo E, Rodriguez B. ECG-based estimation of dispersion of APD restitution as a tool to stratify sotalol-induced arrhythmic risk. 2015;48(5):867-873.
13. Lu HR, Hermans AN, Gallacher DJ. Does terfenadine-induced ventricular tachycardia/fibrillation directly relate to its QT prolongation and Torsades de Pointes? Br J Pharmacol.2012;166(4):1490-502.
14. Chen C. Some pharmacokinetic aspects of the lipophilic terfenadine and zwitterionic fexofenadine in humans. 2007;8(5):301-14.
15. Paakkari I. Cardiotoxicity of new antihistamines and cisapride. Toxicol Lett.2002;127(1-3):279-84.
16. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azythromycin and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2013;368:1704-1712.
17. Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R et al. Fluorquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. Medicine:2017;96(44):1-8.
18. Hagiwara T, Satoh S, Kasai Y, et al. A comparative study of the various fluoroquinolone antibacterial agents on the cardiac action potential in guinea pig right ventricular myocardium. Jpn J Pharmacol 2001;87:231-4.
19. Nota informativa 19/2011. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Accedido el 23/4/2018). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm
20. Nota informativa 23/2011. Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Accedido el 23/4/2018). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_23-2011.htm

21. Aerssens J, Paulussen AD. Pharmacogenomics and acquired long QT syndrome. *Pharmacogenomics* 2005; 6: 259-70.
22. Nielsen J, Graff C, Hardahl T, Andersen MP, Kristoffersen J, Struijk JJ et al. Sertindole causes distinct electrocardiographic T-wave morphology changes. 2009;19(10):702-707.
23. Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, et al. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1698-703.
24. Nota informatica 13/2004. Cisaprida: suspensión de la comercialización. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Accedido el 21/4/2018). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-13_cisaprida.htm
25. Trivedi S, Schiltz B, kanipakam R, Bos JM, Ackerman MJ, Ouellette Y. Effect of ondansetron in QT interval in Patients Care for in the PICU. *Pediatric Crit Care Med.* 2016;17(7):317-23.
26. Nota informativa 14/2012. Ondansetrón: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Accedido el 22/4/2018). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_14-2012.htm
27. Mahida S, Hogarth AJ, Cowan C, Tayebjee MH, Graham LN, Pepper CB. Genetics of congenital and drug-induced long QT syndromes: current evidence and future research perspectives. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013;37(1):9-19.
28. Kannankeril PJ, Roden DM, Norris KJ, Whalen SP, George AL Jr, Murray KT. Genetic susceptibility to acquired long QT syndrome: pharmacologic challenge in first-degree relatives. *Heart Rhythm.* 2005;2(2):134-40.

29. Nogawa H, Kawai T. hERG trafficking inhibition in drug-induced lethal cardiac arrhythmia. *Eur J Pharmacol.* 2014;741:336-39.
30. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, Risk Factors, and Management of Acquired Long QT Syndrome: a comprehensive review. *The Scientific World Journal.* 2012;1-8.
31. Cohen I, Lin R, Ballou L. Acquired long QT syndrome and phosphoinositide 3-kinase. *Trend Cardiovasc Med.* 2017:451-459.