

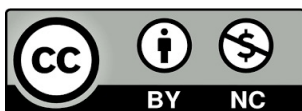
Javier Pueyo Val

Arritmias graves como reacción adversa a medicamentos en España

Director/es

Navarro Pemán, María Cristina
Lanuzá Giménez, Francisco Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ARRITMIAS GRAVES COMO REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS EN ESPAÑA

Autor

Javier Pueyo Val

Director/es

Navarro Pemán, María Cristina
Lanuza Giménez, Francisco Javier

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2025

Universidad de Zaragoza
Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología, Fisiología y
Medicina Legal y Forense



Universidad Zaragoza

Arritmias graves como reacción adversa a medicamentos en España

Tesis defendida por D. Javier Pueyo Val

**Directores de tesis: Dra. María Cristina Navarro Pemán
Dr. Francisco Javier Lanuza Giménez**

Zaragoza a 30 de agosto de 2024

Agradecimientos,

*A María Cristina Navarro y Javier Lanuza, sin cuya dirección hubiera sido imposible
culminar este estudio.*

*A todo el personal del Departamento de Farmacología de la facultad de Zaragoza, por
creer en mí desde el primer momento y durante todos estos años, por su apoyo
incondicional y estímulo constante.*

A Myriam, amiga desinteresada incorporada a este proyecto.

*A todos ellos y a los que no figuran porque los pequeños apoyos hacen posible los
grandes proyectos.*

Gracias. De corazón.

Dedicado a,

*Mis padres,
Jesús y Laura, que me enseñaron valores como el esfuerzo, la constancia, la empatía
y, sobre todo la familia,
A mis hermanos,
Olga, excepcional médico rural, Jesús y Chiqui,
Y como no: a mis hijos Héctor y Andrea, sabia nueva que empuja fuerte,
y a Raquel, sin cuyo apoyo diario, este y el resto de retos serían seguramente
inalcanzables.
Gracias.*

*Hay hombres que luchan un día y son buenos,
hay otros que luchan un año y son mejores,
hay quienes luchan muchos años y son muy buenos,
pero hay los que luchan toda la vida: esos son los imprescindibles.*

Bertolt Brecht.

Abreviaturas / Glosario

AEM/EMA: Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento / European Medicines Agency

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AESP: Actividad eléctrica sin pulso

ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System / Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química que organiza los principios activos

BAV: Bloqueo aurículo-ventricular

Ca⁺⁺/ Ca²⁺: Calcio

COVID-19: Pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2

FA/ACxFA: Fibrilación auricular / arritmia completa por fibrilación auricular

FEDRA®: Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas

FP: Fibras de Purkinje

FV: Fibrilación ventricular

HH: Haz de Hiss

HLGT: High Level Group Terms / Términos agrupados del nivel alto

HLT: High Level Terms / Términos del nivel alto

IC: insuficiencia cardíaca

ICH: Consejo internacional de armonización

K⁺: Potasio

LLT: Lowest Level Term / Término del nivel más bajo

lx' / lpm: litros por minuto

MedDRA®: Medical Dictionary for Regulatory Activities / Diccionario Médico para Actividades Regulatorias

MSC: Muerte súbita cardíaca

mV: Milivoltios

Na⁺: Sodio

NAV: Nódulo aurículo-ventricular

NCOC: (Término) no clasificado en otra clase

NS: Nódulo sinusal

PA: Potencial de acción

PT: Término bien diferenciado

QT: Intervalo QT del electrocardiograma

RAM: Reacción adversa a medicamentos

SEFV-H: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano

SMQ: Standardised MedDRA Queries / Consultas Normalizadas MedDRA

SNS: Sistema Nacional de Salud

SOC: System Organ Class / Clasificación por sistemas de órganos

SQTC: Síndrome del QT corto

LQTS / SQTL: Síndrome del QT largo

TdP: arritmia torcida de puntas / Torsade de Pointes

WHO/OMS: World Health Organization / Organización Mundial de la Salud.

Palabras Clave

Arritmias, medicamentos, riesgo, muerte, muerte súbita, Prolongación del QT, Torsade de Pointes, TdP, Reacción adversa a medicamentos, Farmacovigilancia, COVID-19, Vacuna.

Key words

Arrhythmias, drugs, risk, death, sudden death, QT Prolongation; Torsade de Pointes; TdP, Adverse Drug Reaction, Farmacovigillance, COVID-19, Vaccine.

Índice

Abreviaturas / glosario	7
Palabras clave	7
1. Introducción	12
1.1. Causas de morbilidad cardiovascular	12
1.2. Consumo de fármacos y edad	16
1.3. Fármacos y proarritmia	19
1.4. Fármacos antiarrítmicos	24
1.5. Electrofisiología de las células cardíacas	29
1.5.1. Mecanismo intrínseco antiarritmogénico	30
1.5.2. Registro del proceso electrofisiológico: el electrocardiograma	31
1.6. Repercusión hemodinámica de las arritmias	35
1.7. Arritmias cardíacas	37
1.7.1. Clasificación de las arritmias	37
1.7.2. Arritmias e intervalo QT	43
1.7.2.1. Electrocardiograma y el intervalo QT	46
1.7.2.2. Herramientas de medición del intervalo QT	46
1.8. Factores de riesgo asociados a las arritmias inducidas por fármacos	49
1.8.1. Factores no genéticos	49
1.8.2. Factores genéticos	50
1.8.3. Mecanismo de acción de la prolongación del intervalo QT	51
1.8.4. enzima CYP3A	52
1.9. Reacciones adversas a medicamentos	53
1.10. Farmacovigilancia	54
1.10.1. Farmacovigilancia	54
1.10.2. Historia de la farmacovigilancia	58
1.10.3. Estructura y organización de la farmacovigilancia en España	59
1.10.4. Funcionamiento del sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H)	60
1.10.5. Codificación de las reacciones adversas a medicamentos.	

Consulta normalizada en medDRA®: SMQ	62
1.11. Arritmias inducidas por fármacos y COVID-19	65
2. Justificación	67
3. Hipótesis	69
4. Objetivos	69
5. Método	70
6. Resultados	76
6.1. Ámbito del notificador y centro notificador	76
6.2. Variable sexo	78
6.3. Variable edad	78
6.4. Vía de administración del fármaco	79
6.5. Nivel de gravedad del par fármaco-reacción	80
6.6. Desenlace	81
6.7. Clasificación categoría HLT	81
6.8. Reacciones PT	82
6.9. Fármacos sospechosos	86
6.10. Implicación por grupos de la clasificación ATC	87
6.11. Principios activos notificados como sospechosos	88
6.12. Principios activos según los subgrupos de la clasificación ATC	90
6.13. Relación entre fármaco y RAM	100
6.13.1. Secuencia temporal	100
6.13.2. Efecto de retirada	101
6.13.3. Efecto de reexposición	102
6.13.4. Causas alternativas	103
6.13.5. Conocimiento previo de la RAM	103
6.14. Desenlace	104
6.15. Generación de alerta	105
6.16. Resultados postcovid	108
7. Discusión	100
7.1. Análisis por años de notificación	111
7.2. Análisis por ámbito y el centro del notificador	112
7.3. Análisis por sexo	114
7.4. Análisis por edad	115
7.5. Análisis por vía de administración del fármaco	118
7.6. Relación de factores de riesgo	119

7.7.	Análisis de las arritmias notificadas	122
7.8.	Análisis de los fármacos y los grupos ATC sospechosos o por interacción	125
7.9.	Análisis de los fármacos notificados por grupos de la clasificación ATC	126
7.9.1.	Fármacos más frecuentemente notificados	129
7.9.2.	Fármacos pertenecientes al grupo C	131
7.9.3.	Fármacos pertenecientes al grupo N	135
7.9.4.	Fármacos pertenecientes al grupo J	137
7.9.5.	Fármacos pertenecientes al grupo L	140
7.9.6.	Otros análisis de interés	141
7.10.	Análisis de las reacciones adversas notificadas no conocidas	144
7.11.	Retirada del fármaco y consecuencias clínicas	147
7.12.	Análisis de los datos en relación a la pandemia COVID-19	148
7.13.	Análisis comparativo tras la pandemia COVID-19	150
7.14.	Prevención de arritmias malignas de ser inducidas por fármacos: presente y futuro	154
7.15.	Dificultades encontradas	162
7.16.	Importancia del análisis adecuado del electrocardiograma	165
7.16.1.	Análisis preclínico	165
7.16.2.	Análisis postcomercialización	166
8.	Conclusiones	170
9.	Bibliografía	173
10.	Anexos	201

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Causas de morbimortalidad

Las enfermedades cardiovasculares son, a día de hoy, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En base a los datos recogidos en la última publicación de la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO), las enfermedades no transmisibles siguen englobando la mayor parte de enfermedades en todo el mundo, además de empeorar sus cifras en las dos últimas décadas, aumentando en más de un tercio las cifras globales. Las enfermedades cardiovasculares (17,9 millones de muertes), el cáncer (9,3 millones de muertes), las enfermedades respiratorias crónicas (4,1 millones de muertes) y la diabetes (2 millones de muertes), figuran como las 4 principales causas de morbimortalidad registradas. Todo este aumento parece ser impulsado por el envejecimiento y el crecimiento de la población. Sin embargo, la probabilidad de morir prematuramente de una de las cuatro principales enfermedades no transmisibles en las regiones europeas se ha conseguido reducir hasta en un 31% (1).

Por su parte las arritmias cardíacas y también las miocardiopatías, son las causas de muerte cardiovascular de mayor relevancia entre los pacientes más jóvenes. En casi la mitad de los casos atribuibles a las arritmias, la fibrilación ventricular (FV) y la taquicardia ventricular (TV), son las responsables de muerte súbita cardíaca (2).

Las reacciones adversas a medicamentos y en especial las cardiovasculares, representan un problema de salud en la actualidad, mostrando una frecuencia variable dependiendo de las características poblacionales (edad, sexo, patología cardiovascular previa, factores de riesgo cardiovascular, etc.) y el tipo, dosis y tiempo de fármaco utilizado, además de las propias interacciones entre diversos fármacos y la elevada cifra de pacientes polimedicados. Estas reacciones adversas pueden presentarse como respuestas meramente anecdóticas, leves o moderadas, hasta graves y/o potencialmente fatales (3).

Entre todos los múltiples factores etiopatogénicos de tan diferentes características, es posible que algunos medicamentos puedan tener su propio peso específico para

poder provocar estos problemas en cada uno de los grupos: diferentes publicaciones del ámbito científico parecen indicar que los fármacos podrían encontrarse entre las causas más comunes de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, si bien no representan el grueso de las publicaciones (1,4,5). A pesar que no siempre se puede establecer el mecanismo de causalidad-efecto de los fármacos para inducir arritmias malignas, diferentes medicamentos presentan una mayor asociación con la Muerte Súbita Cardíaca (MSC) de probable origen arritmogénico, llegando a identificarse en más de la mitad de los casos (6).

A principios del siglo pasado, fue descrita la posibilidad de que un fármaco, la quinidina, pudiera estar asociada a la provocación de un síncope, aunque entonces no se pudo establecer realmente relación de causalidad. Hubo que esperar 40 años más tarde, cuando Selzer y Wray indicaron la posible relación entre el tratamiento con quinidina y la aparición de una arritmia mortal: la fibrilación ventricular (7) .

Los medicamentos pueden causar o exacerbar un estado de insuficiencia cardíaca que puede ocasionar toxicidad directa del miocardio bien por efectos inotrópicos y/o cronotrópicos negativos, bien alterando las concentraciones iónicas o incluso por interacciones de los propios medicamentos, entre otras causas farmacocinéticas (2). La evidencia actual sugiere que los fármacos son una causa creciente de arritmias que pueden llegar a poner en peligro la vida o incluso causar la muerte del paciente (5). El propio desorden eléctrico de la arritmia conlleva un desequilibrio del corazón como bomba, así como una inestabilidad hemodinámica pudiendo poner en gravedad al paciente o incluso la muerte (8–10).

A pesar de los esfuerzos realizados para la investigación y desarrollo de fármacos con el mayor perfil de seguridad antes de su comercialización, no siempre es posible analizar y prever durante las fases de desarrollo todas las posibilidades de Reacciones Adversas Farmacológicas de un Medicamento (RAM). La continua comercialización de medicamentos, el aumento del consumo de los mismos, la toma de varios medicamentos por la propia persona, las posibles interacciones, así como las situaciones imprevisibles, errores de dosificación, etc. pueden generar problemas graves de salud, como lo son las arritmias inducidas por fármacos.

La propia Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), entre cuyas múltiples funciones consta la de ser el órgano oficial vigilante de las posibles reacciones adversas a medicamentos, informa a través de sus publicaciones, notas y, sobre todo, en el tema que nos ocupa, mediante alertas, de posibles RAM. Como ejemplo de ello, desde la AEMPS se han emitido alertas sobre algunos medicamentos de uso frecuente como domperidona y ondansetron, o como escitalopram o citalopram, como sospechosos de poder prolongar el QT y generar arritmias malignas (11–15). Incluso se ha procedido a retirar temporalmente medicamentos que tras haber superado y haber sido aprobados los ensayos clínicos iniciales de precomercialización y una vez ya comercializado, han demostrado un riesgo alto de prolongación del QT, como cisaprida, astemizol, o terfenadina (16). Algunos de ellos presentaban sospecha a dosis adecuadas de prescripción; otros en cambio, a dosis más altas no terapéuticas, que no se había analizado previamente.

Existen diversos estudios sobre las arritmias inducidas o, probablemente inducidas, por medicamentos. Además de los fármacos empleados en patología cardíaca, grupos tan diversos como los antimicrobianos, anticancerosos, antipsicóticos, referentes al aparato digestivo, o incluso vacunas, generan una lista creciente de fármacos de manera que, solos o en combinación, tienen constatado un potencial arritmogénico (17,18).

Los fármacos más estudiados en este sentido son los que pueden prolongar el intervalo QT o provocar arritmia “torcida de puntas o Torsade de Pointe” (TdP), si bien cada vez hay más referencias a los que pueden generar taquiarritmias supraventriculares o bradicardias, teniendo en cuenta para este estudio, el rango de los mismos que pueden producir alteraciones graves o incluso la muerte (8). Aún así, las arritmias ventriculares, en concreto la fibrilación ventricular y la taquicardia ventricular sostenida que desemboca en TV sin pulso, son las causas responsables de dos tercios de las muertes súbitas cardíacas (10).

Aunque la incidencia de arritmia TdP asociada a un determinado medicamento puede ser muy baja, la elevada mortalidad de esta arritmia cobra especial importancia cuando es de uso generalizado. Más aún si el proceso clínico que ha motivado la prescripción es una situación autolimitada, leve o, existen alternativas de medicamentos comercializadas más seguras (19).

Cada vez es mayor el número de fármacos de indicación para problemas cardíacos y no cardíacos que afectan a la repolarización cardíaca. Esta alteración predispone la generación de arritmias cardíacas mortales como la taquicardia ventricular o la fibrilación ventricular y la muerte súbita cardíaca (18). Es tal el problema generado, que incluso se ha llegado a considerar la prolongación del intervalo QT inducida por medicamentos como la causa más frecuente de reetiquetado o retirada de medicamentos comercializados ya en la década del 2000 (20,21).

La MSC representa aproximadamente el 50% de todas las muertes por enfermedades cardiovasculares y esta proporción sigue siendo la misma a pesar de la disminución general de la mortalidad cardiovascular en las últimas décadas. Es quizá, en este contexto, donde las proarritmias inducidas por medicamentos mantienen al alza estas cifras generando arritmias mortales, donde los ritmos más frecuentes registrados son la taquicardia ventricular polimórfica denominada torcida de puntas (TdP) y la fibrilación ventricular (22).

Por otra parte, no existe mucha documentación en la literatura científica explícita referente a las muertes o años de discapacidad que puedan estar asociados a los posibles efectos adversos causados por el consumo de medicamentos (1).

A pesar que la gran mayoría de los estudios realizados sobre arritmias que han puesto en peligro la vida de los pacientes, incluso con resultado mortal, han sido realizados sobre cuestiones de base genéticas, cardiopatía isquémica, valvulopatías, etc. (8), el presente estudio tiene el objetivo de establecer la importancia y relación de las arritmias graves y/o potencialmente mortales inducidas por fármacos. Los múltiples estudios analizados para el presente trabajo, parecen aportar que un número cada vez mayor de medicamentos de uso común y frecuente en la práctica clínica diaria están implicados en la presentación de formas adquiridas de QT largo, QT corto e incluso Síndrome de Brugada, lo que predisponen a la MSC en ausencia de cardiopatía estructural de base del paciente (Anexo I).

La proarritmia inducida por medicamentos es un desafío actual para la industria farmacéutica, los organismos reguladores y distintas agencias del medicamento y los propios clínicos prescriptores. A pesar de la baja incidencia por medicamento, es

cada vez mayor el número de medicamentos potencialmente arritmogénicos y mayor aún el número de personas que los toman en todo el mundo. A esto hay que añadir la dificultades y ausencia de herramientas de alta fiabilidad para predecir la aparición de arritmias inducidas por fármacos.

Por todo ello consideramos fundamental conocer los datos reales de grupos farmacológicos y/o principios activos que hayan provocado, o puedan provocar, arritmias graves.

1.2. Consumo de fármacos y edad

Añadido al propio problema del fármaco para poder generar una arritmia maligna, debemos tener en cuenta otros factores de interés, como son el número de medicamentos que consume cada persona y la propia edad.

La envejecida población mundial (en España incluso con la pirámide de población invertida), es un factor de gran importancia en el tema que nos ocupa. Este grupo poblacional tiene unas connotaciones especiales que pueden llegar a condicionar un problema acuciante de Reacciones Adversas a Medicamentos.

La prescripción de fármacos de uso frecuente en esa franja de edad como la digoxina, las características evolutivas fisiológicas y otros factores sobreañadidos, son determinantes para poder inducir arritmias graves (23,24).

Según la propia Organización Mundial de la Salud (OMS), entre el 65 al 90 % de las personas mayores de 65 años, consumen más de tres medicamentos de manera simultánea. Siguiendo sus propias pautas y definiciones, el concepto de “polifarmacia” viene definido por el consumo de 3 o más fármacos por parte de un paciente, aunque otros autores no se ponen de acuerdo si esta cifra debería ser superior a 4 (25) o incluso a 5 medicamentos por persona (26,27). Este hecho es distinto del concepto de “polimedicación”, que se define como el hecho de tomar más medicamentos de los clínicamente apropiados y que sobre todo afecta a las personas de mayor edad (28–30).

En las últimas décadas y asociado al aumento de la pirámide de población envejecida-invertida, cada vez hay mayor número de asistencias a este grupo de edad que, además, frecuentemente asocian diferentes patologías crónicas. Este hecho, lleva consigo normalmente aparejado un número elevado de estos pacientes que toman varias medicaciones para el tratamiento de estas enfermedades crónicas. Además, según Ukkonen (31) sobre esta base de polimedicación o polifarmacia de uso crónico diario, es esperable que, además, sea aún mayor el número de asistencias por RAM debidas a los fármacos administrados para problemas puntuales.

Por supuesto y desde el punto de vista de la farmacología, dadas las condiciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de experimentar eventos adversos con los medicamentos ya que existe una disminución de la función del aclaramiento renal y hepático. Estos factores, sumados a la situación de polifarmacia del paciente, contribuyen a un estado favorable para la aparición de RAM (32).

Es por ello que parece fundamental ajustar la prescripción de medicamentos en los adultos mayores, realizándose de forma conjunta y coordinada entre diferentes especialistas, valorando las posibles interacciones y/o RAM entre ellos (29,30,33). Además, debe tenerse en cuenta que los retrasos generados en la asistencia sanitaria actual, bien debidos a situaciones de sobrecarga burocrática, falta de personal sanitario, etc. conllevan una situación poco favorable para los pacientes, pero que aumenta la predisposición a sufrir RAM: la automedicación por parte el paciente.

Todo este crecimiento progresivo de la población junto al aumento lógico de enfermedades y problemas de salud, conlleva un mayor gasto sanitario: tanto en prescripciones como en hospitalizaciones (4). En concreto, durante el año 2021, se rebasaron los 1.000 millones en recetas facturadas, con un gasto superior a 12.000 millones de euros (34). El aumento de edad del paciente, la menor adhesión al tratamiento y el aumento de consumo de medicamentos por paciente hace más probable la aparición de RAM (35).

En relación a los grupos de medicamentos más dispensados por las oficinas de farmacia, el grupo más numeroso es el que actúan sobre el sistema nervioso (28,8%), Grupo N de la clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC), en segundo lugar, los medicamentos indicados para el sistema cardiovascular (17,7%), Grupo C y el tercer gran grupo los antiinfecciosos para uso sistémico (11%), Grupo J. Por otro lado, el grupo de los analgésicos (N02) es el subgrupo terapéutico de mayor consumo en número de envases (incluyen los medicamentos que no están financiados ni necesitan receta (36).

En el grupo de edad más longevo, los grupos farmacológicos más habituales son los diuréticos, los antihipertensivos y analgésicos (grupos farmacológicos de uso común en la polifarmacia de estos pacientes), tanto el grupo de 4 o más fármacos, pero sobre todo en los pacientes que superan los 10 fármacos de consumo diario (37).

Dado el gran número de prescripciones y de fármacos que se consumen diariamente, el conocimiento sobre efectos iatrógenos farmacológicos que pueden generar arritmias que pongan en peligro la vida del paciente y/o causen MSC está aumentando de manera importante en los últimos años (18,38). No sería posible establecer una única razón, pero sí existen múltiples factores que pueden y deben tenerse en cuenta además del envejecimiento de la población: la necesidad demanda de tener que tratar farmacológicamente cualquier dolencia, el empuje de la industria farmacéutica, los avances en las propias moléculas, etc. conlleva a un creciente consumo de fármacos por parte de la población (21,39).

Los datos estimados dentro del seno de la Unión Europea cifran alrededor de un 5% del total de las hospitalizaciones atribuidas a RAM, siendo también alrededor de un 5% las RAM ocurridas durante la propia hospitalización de los pacientes. Cabe destacar el nivel de importancia del tema que nos ocupa ya que casi 200.000 muertes al año en Europa son atribuidas a las reacciones adversas a medicamentos. Incluso en los Estados Unidos de América, esta cifra ocupa el 5º lugar como causa de muerte anual (40,41).

En España, con casi 46.528 millones de habitantes, se produjeron en el año 2016 410.611 fallecimientos, última cifra publicada por el Instituto Nacional de Estadística INE (42), si bien las reacciones adversas a fármacos RAM no figuran reflejadas como

causa independiente de morbilidad, pudiendo extraer los datos de forma parcial de las distintas clasificaciones ofrecidas como es el caso de los fallecimientos arritmias inducidas por medicamentos.

1.3. Fármacos y proarritmia

La arritmia inducida por medicamentos, denominada también proarritmia, se define como la aparición de nuevas arritmias cardíacas o el empeoramiento de arritmias previas, provocada por la administración de medicamentos. La gran mayoría de los fármacos pueden presentar un perfil proarritmogénico: en realidad, cada grupo farmacológico posee dentro de su conjunto más de un fármaco con capacidad para generar arritmias malignas. A pesar de no ser un efecto adverso frecuente, es de vital importancia para tener en cuenta ya que es impredecible y potencialmente mortal. Esta administración de medicamentos no necesita una administración de dosis excesiva o incluso tóxica, sino que puede generarse la arritmia con dosis adecuadas para el paciente. En el caso que nos ocupa, estas arritmias generadas pueden causar síncope, inestabilidad hemodinámica e incluso la muerte (43).

Este tipo de arritmias provocadas por fármacos pueden ser causadas por medicamentos de uso e indicación para problemas cardiovasculares, o por el contrario para otros no cardiovasculares. Dentro de los grupos de medicamentos, los fármacos antiarrítmicos, los antimicrobianos, los antidepresivos, los antipsicóticos, antihistamínicos y los gastrocinéticos son los grupos recogidos en la literatura que más frecuentemente causan arritmias malignas principalmente por alargar el intervalo QT del ECG (17). Algunos autores (43–45) agrupan diversos fármacos frecuentes en este sentido (Tabla I).

Curiosamente, los fármacos con perfil antiarrítmico, han demostrado ser eficaces para tratar las arritmias, pero no han demostrado serlo tanto para la prevención de arritmias malignas (46,47). De hecho, la mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento de las arritmias pueden, causar arritmias, o más bien proarritmias (18,48,49). En el tema de la prevención, tan solo los betabloqueantes sí han demostrado su perfil preventivo, además de su uso en el tratamiento (46,47).

Tabla I. Principales grupos de medicamentos asociados al síndrome del QT Largo inducido por medicamentos. Adaptado (43,44).

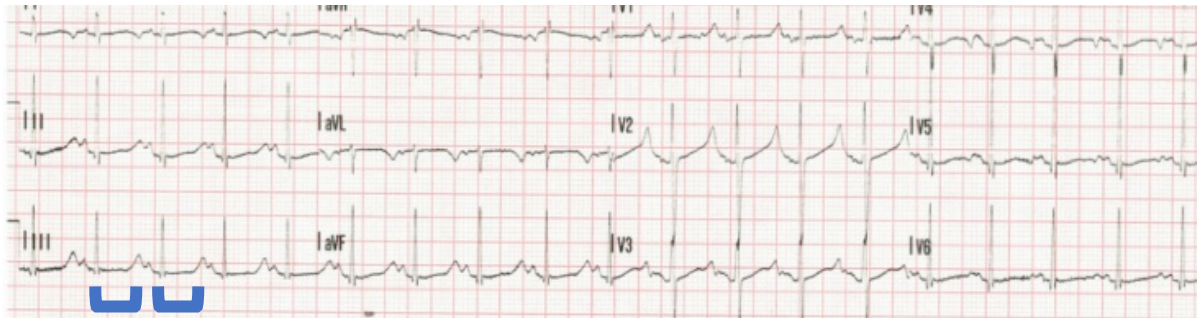
Grupo de medicamentos	Fármacos
Antiarrítmicos clase I	Quinidina, procainamida, disopiramida, dihidroquinidina, bretilio
Antiarrítmicos clase III	Sotalol, dofetilide, azimilide, Ibutilide, almokalant
Antianginosos y vasodilatadores	Prenilamina, terodilina, lidoflazina, bepridil
Antihipertensivos	Nicardipino
Antihistamínicos	Terfenadina, astemizol
Agonistas y antagonistas de la serotonina	Cisaprida
Macrólidos	Eritromicina, azitromicina
Antivirales	Ganciclovir, foscarnet
Fluoroquinolonas	Moxifloxacino, ciprofloxacino
Antifúngicos	Ketoconazol, fluconazol
Antipalúdicos	Cloroquina sulfato de quinina,
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, imipramina, doxepina,
Antipsicóticos	Tioridazina, clorpromazina, haloperidol, droperidol
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Citalopram, fluoxetina, sertralina, venlafaxina
Antiemético y motilidad intestinal	Metoclopramida, domperidona
Anticancerígeno	vandetanibe, eribulina

En concreto, se han podido documentar en alrededor del 5 % de los pacientes que estaban siendo tratados con fármacos antiarrítmicos. Dentro de estos fármacos, la amiodarona, el sotalol, la flecainida y la quinidina, son ejemplos descritos en la literatura que, a pesar de su indicación y uso para el tratamiento de arritmias en los pacientes, pueden llegar a desencadenar arritmias potencialmente malignas (50,51).

Es de especial interés distinguir, dentro de las arritmias ventriculares causadas por medicamentos, dos tipos bien diferenciados: la taquicardia ventricular monomórfica y las taquicardias ventriculares, cuyo mayor exponente es la arritmia torcida de puntas

(TdP). Este último tipo de taquicardia, es una taquicardia ventricular polimórfica que clínicamente puede conducir a síncope y muerte cardíaca súbita y está altamente asociada con la prolongación del intervalo QT (52) (Figura 1).

Figura 1. Electrocardiograma con QT prolongado.



Los corchetes azules señalan un intervalo QT prolongado.

Por otro lado y al contrario de lo que pudiera pensarse, no solo los ritmos rápidos pueden ser generadores de arritmias malignas que puedan crear situaciones de inestabilidad graves en los pacientes que están en tratamiento farmacológico. Fármacos cuyo efecto primario buscado sea enlentecer la frecuencia cardíaca o, por el contrario, que surga como efecto secundario, pueden de manera directa o indirecta, generar situaciones de arritmias graves con resultados potencialmente fatales (53,54).

Además de los propios grupos farmacológicos, tanto cardiovasculares y en especial los antiarrítmicos, como los no cardiovasculares, existen factores que predisponen a que algunos pacientes que están siendo tratados con estos, puedan generar arritmias malignas. Entre estos factores se hallan la propia cardiopatía preexistente con un corazón ya enfermo, un estado basal de bradiarritmia e incluso procesos no asociados directamente al corazón, como enfermedades que afectan al hígado y por consiguiente al metabolismo del propio fármaco en los posibles distintos procesos de metabolización, sulfuración, conjugación, etc. (43,55).

Los procesos de metabolización de los fármacos, principalmente a su paso y transformación en el hígado, pueden conllevar a que el paciente presente una arritmia maligna (51).

La competición por un mismo receptor de dos fármacos para su proceso metabólico puede alterar el proceso de uno o ambos en el cuerpo, alcanzando una mayor vida media y/o una mayor concentración en el organismo. Con ello se provoca una vulnerabilidad debido a la concentración aumentada del fármaco en sangre, aún administrado este a dosis terapéuticas adecuadas (49,56,57).

Si al propio perfil potencialmente proarritmogénico del fármaco añadimos la longevidad del paciente, enfermedades de base y la administración conjunta de otros medicamentos, se crea una situación potencialmente favorecedora para generar arritmias inestables. La situación de polifarmacia en España es cada vez más frecuente y además aumenta con la edad (58) y la población sigue teniendo un perfil de pirámide invertida, con un mayor número de enfermedades de las que reciben tratamiento, favoreciendo estos factores (54,59) (Tabla II y III).

Tabla II. Efectos cardíacos y contraindicaciones de los medicamentos antiarrítmicos.

Fármaco	Efectos cardíacos	Contraindicaciones cardíacas
Clase IA		
Procaïnamida	TdP	Prolongación Intervalo QT; HVI
Disopiramida	TdP; insuficiencia cardíaca congestiva; efectos inotrópicos negativos	HVI, IC
Quinidina	TdP; síncope; aumento de la conducción del nodo AV	HVI, IC
Clase IC		
Flecainida Propafenona	TV; ACxFA en corazón estructuralmente normal; insuficiencia cardíaca congestiva; efectos inotrópicos negativos	Enfermedad cardíaca isquémica o estructural
Clase III		
Dofetilida	TdP	Prolongación Intervalo QT; HVI
Amiodarona	TdP (no frecuente)	
Sotalol	TdP; insuficiencia cardíaca congestiva; bradicardia; hipotensión; efectos inotrópicos negativos	HVI
Dronedarona	Probable exacerbación de la insuficiencia cardíaca avanzada	Insuficiencia cardíaca avanzada

AV: auriculoventricular; IC: insuficiencia cardíaca; HVI: hipertrofia ventricular izquierda

Tabla III. Factores favorecedores de proarritmias: Adaptada (48).

Interacción fármaco-enfermedad

- Infarto de miocardio: agentes bloqueantes de los canales de sodio, diferentes antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos
- Hipertrofia del ventrículo izquierdo: sotalol, flecainida y propafenona
- Otras enfermedades cardíacas estructurales: bloqueadores de los canales de sodio
- Insuficiencia cardíaca: dronedarona, dofetilida

Interacción fármaco-fármaco

- Inhibidores de los canales de potasio: antibióticos (quinolonas, azitromicina, eritromicina, claritromicina)
- Inhibidores del sistema renina-angiotensina: cotrimoxazol e hiperpotasemia
- Inhibidores de los canales de sodio: antidepresivos tricíclicos

Factores facilitadores

- Género femenino (2:1-3:1)
- Hipopotasemia (<3,5 mmol/L) o hiperpotasemia
- Hipomagnesemia (magnesio <1,5 mg/dL)
- Bradicardia (<60/min)
- Conversión reciente de ACxFA con medicamentos que prolongan el intervalo QT
- Isquemia miocárdica
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Administración intravenosa rápida de fármacos que prolongan el intervalo QT
- Prolongación adquirida o congénita del intervalo QT
- LQTS congénito subclínico (<10% de LQTS; penetración incompleta)

1.4. Fármacos antiarrítmicos

Merece mención especial el grupo de los fármacos antiarrítmicos. Este grupo farmacológico, persigue como objetivo tratar las arritmias. Sin embargo, es este mismo grupo uno de los que más potencial capacidad arritmogénica posee.

Durante mucho tiempo se ha estado utilizando la clasificación de Miles Vaughan Williams (60) (Tabla IV) para organizar los fármacos con perfil antiarrítmicos en 4 grandes grupos de acción posibles de los fármacos antiarrítmicos conocidos hasta entonces, según su efecto diverso sobre la función de los canales de Na^+ , K^+ y Ca^{++} y los mecanismos intracelulares regulados por la actividad adrenérgica:

- **Clase I:** Bloqueantes de los canales del sodio. Reducen la pendiente y el ascenso de la fase 0 del potencial de acción. Aumentan, reducen o conservan su duración y el período refractario efectivo. Estos, a su vez, se clasifican en los siguientes:
 - IA (bloqueo intermedio/moderado),
 - IB (bloqueo rápido/débil) y,
 - IC (bloqueo lento/marcado)
- **Clase II:** Beta-bloqueantes, antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos. Reducen la frecuencia de estimulación del nódulo sinoauricular (NS) y enlentecen la conducción a través del nódulo auriculoventricular (NAV).
- **Clase III:** bloqueantes de los canales del potasio, K^+ . Prolongan la duración del potencial de acción cardíaco, sin afectar a la conducción intracardiaca. Además, retrasan la repolarización de la fase 3 y alargan el período refractario efectivo.
- **Clase IV:** Bloqueantes de los canales del calcio, no dihidropiridínicos. Reducen la frecuencia cardíaca y la conducción, actuando especialmente en ambos nódulos: NS y NAV.

Tabla IV. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos según el mecanismo de acción (61). Adaptada de la clasificación original de Vaughan-Williams.

Clase	Fármaco	Mecanismo de acción	Características
IA	Ajmalina* Disopiramida Procainamida*	Bloqueantes de los canales de Sodio. Reducen la velocidad de ascenso de la fase 0.	Prolongan la duración del potencial de acción, la repolarización y los intervalos PR, QRS y QT. Cinética intermedia.
IB	Lidocaína Fenitoína		Reducen o acortan el potencial de acción. Pueden acortar la repolarización. Acortan el intervalo QT. Cinética rápida.
IC	Flecainida Propafenona		Poco efecto sobre el potencial de acción y la repolarización. Prolongan PR y QRS. Ningún efecto sobre el QT. Cinética lenta.
II	Atenolol Carvedilol Esmolol* Metoprolol Propranolol	Bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos (beta-bloqueantes). Deprimen la pendiente de la fase 4 del potencial de acción.	Simpaticolíticos. Disminuyen el automatismo del nódulo sinusal.
III	Amiodarona Sotalol Dronedarona	Bloqueantes de los canales del potasio	Prolongan la duración del potencial de acción. Aumento del periodo refractario efectivo. Antiadrenérgicos. Fase 0 y fase III.
IV	Diltiazem Verapamilo	Antagonistas de los canales del calcio	Enlentecen la conducción en el nodo A-V.

Si bien, esta clasificación presenta ciertas limitaciones:

- Esta clasificación se basa en los efectos analizados sobre células y tejidos cardíacos normales, sin patología previa. No incluye tejidos ya enfermos ni tras recibir un tratamiento: es ahí donde los canales y los receptores presentan alteraciones y, por consiguiente, los efectos de los fármacos también pueden estar modificados. Esto no afecta al grupo II de los betabloqueantes.
- Se clasifica sobre las "acciones" antiarrítmicas, no en relación los "fármacos" en sí: algunos fármacos pueden pertenecer a varias de las clases y así mismo los antiarrítmicos de un mismo grupo pueden tener distintos efectos electrofisiológicos.
- Al ser tan antigua, algunos nuevos fármacos que ya están en el mercado con un mecanismo de acción basado en la activación de canales o receptores, no aparecen.

- Por último, no hace referencia al efecto final del fármaco: ni a la acción preventiva, ni a la subclasificación sobre su acción final de reducción o eliminación de la arritmia.

Por ello, actualmente existe una propuesta de nueva clasificación de los fármacos antiarrítmicos basada en nuevos hallazgos de canales y subcanales iónicos más definidos, con la inclusión de nuevos grupos (62). Se propone: una nueva Clase V que actúan sobre canales mecanosensibles; una Clase VI que actúa en canales asociados a la conexina y una Clase VII que actúan sobre objetivos moduladores. Adjuntamos la nueva clasificación en nuestro trabajo al hacer referencia a la misma, si bien su desarrollo excede el ámbito del mismo. En la Tabla V se exponen los mecanismos propuestos y en la Tabla VI los fármacos ejemplos dentro de cada propuesta de mecanismo de acción.

Tabla V. Propuesta de nueva clasificación de los grupos farmacológicos antiarrítmicos y las dianas propuestas (62) (grupos originales de Vaughan Williams, resaltadas en amarillo).

0		HCN channel blockers
		<i>HCN4 mediating I_f</i>
I		Voltage-gated Na^+ channel blockers
	Ia	<i>Nav1.5 open state; intermediate dissociation kinetics</i>
	Ib	<i>Nav1.5 open state; rapid dissociation</i>
	Ic	<i>Nav1.5 inactivated state; slow dissociation.</i>
	Id	<i>Nav1.5 late current</i>
II		Autonomic inhibitors and activators
	IIa	<i>Non selective β-and selective β_1 adrenergic receptor inhibitors</i>
	IIb	<i>Non selective β adrenergic receptor activators</i>
	IIc	<i>Muscarinic M2 receptor inhibitors</i>
	IId	<i>Muscarinic M2 receptor activators</i>
	IIe	<i>Adenosine A1 receptor activators</i>
III		K^+ channel blockers and openers
	IIIa	Voltage dependent K^+ channel blockers
		<i>K^+ channels (nonselective)</i>
		<i>Kv11.1 (HERG; voltage dependent rapid K^+ current, (I_{Kr})</i>
		<i>Kv7.1 (voltage dependent slow K^+ current, (I_{Ks})</i>
		<i>Kv1.4 and Kv4.2 (I_{to1})</i>
		<i>Kv1.5 (ultra-rapid K^+ current I_{Kur})</i>
	IIIb	Metabolically dependent K^+ channel openers
		<i>Kir6.2 (I_{KATP})</i>
	IIIc	Transmitter dependent K^+ channel blockers
		<i>GIRK1 and GIRK4 (I_{KAch})</i>
IV		Ca^{2+} handling modulators
	IVa	Surface membrane Ca^{2+} channel blockers
		<i>Surface membrane Ca^{2+} channel (nonselective)</i>
		<i>$Ca_v1.2$ and $Ca_v1.3$ (L-type Ca^{2+} channels)</i>
		<i>$Ca_v3.1$ (T-type Ca^{2+} channels)</i>
	IVb	Intracellular Ca^{2+} channel blockers
		<i>RyR2 (ryanodine receptor-SR Ca^{2+} channels)</i>
		<i>IP₃R (Inositol trisphosphate receptor –Ca^{2+} channels)</i>
	IVc	Sarcoplasmic reticular Ca^{2+}-ATPase activators
		<i>SERCA2a (Sarcoplasmic reticular Ca^{2+} pump)</i>
	IVd	Surface membrane ion exchange inhibitors
		<i>Surface membrane ion exchangers, e.g. SLC8A</i>
	IVe	Phosphokinase and phosphorylase inhibitors
		<i>Increased/decreased phosphorylation levels of cytosolic Ca^{2+} handling proteins</i>
V		Mechanosensitive channel blockers
		<i>Transient receptor potential channels (TRPC3/TRPC6)</i>
VI		Gap junction channel blockers
		<i>Connexin channels (Cx40, Cx43, Cx45)</i>
VII		Upstream target modulators
		<i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs)</i>
		<i>Angiotensin receptor blockers (ARBs)</i>
		<i>Omega-3 fatty acids</i>
		<i>3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors</i>

Tabla VI. Fármacos de uso clínico (no en estudio) incluidos en la nueva propuesta clasificación de los fármacos antiarrítmicos (62).

Class; subclass	Examples of drugs
0	HCN channel blockers¹
0	ivabradine.
I	Voltage-gated Na⁺ channel blockers²⁻⁸
Ia	quinidine, ajmaline, disopyramide, procainamide, asocainol, cibenzoline, lorajmine, pirmenol, prajmaline, sparteine.
Ib	lidocaine, phenytoin, mexiletine, tocainide, aprindine, barucainide.
Ic	encainide, flecainide, propafenone, moricizine, ethacizine, diprafenone, indecainide, lorcanide, pilsicainide, transcanide, recainam, quinacainol.
Id	ranolazine.
II	Autonomic inhibitors/activators^{2-5,7-9}
IIa	Inhibitors: non-selective drugs: carvedilol, propranolol, timolol, acebutolol, alprenolol, arotinolol, befunolol, bucumolol, bufetolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, carteolol, indenolol, oxprenolol, pindolol, toliprolol, penbutolol. Selective β_1 : atenolol, bisoprolol, betaxolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol, tolamolol.
IIb	Activators: isoproterenol.
IIc	Inhibitors: atropine, anisodamine hyoscine, scopolamine.
IId	Activators: carbacholine, carbacholpilocarpine, methacholine, digoxin, cedianid.
IIE	Activators: adenosine, ATP.
III	K⁺ channel blockers/openers^{2-5,7,8,10}
IIIa	Voltage dependent K⁺ channels
	K⁺ channels (nonselective)
	Blockers: ambasilide, amiodarone, dronedarone.
	K_v1.1 (HERG; voltage dependent rapid K⁺ current, I_{Kr})
	Blockers: dofetilide, almokalant, ibutilide, sematilide, d/l-sotalol, terikalant, nifekalant, risotilide.
	K_v7.1 (voltage dependent slow K⁺ current, I_{Ks})
	Blockers: none.
	Openers: none.
	K_v1.5 (Ultra-rapid K⁺ current I_{Kur})
	Blockers: vernakalant.
	K_v1.4 (I_{to1}) and K_v4.2 (also I_{to1})
	Blockers: tedisamil.
IIIb	Metabolically dependent K⁺ channels (Kir6.2)
	Blockers: nicorandil, diazoxide, pinacidil.
	Openers: None.
IIIc.	Transmitter dependent K⁺ channels (GIRK1 and GIRK4)
	blockers: none.
IV	Ca²⁺ handling modulators^{2,4,5,7-9}
IVa	Surface membrane Ca²⁺ channels
	Surface membrane Ca²⁺ channels (nonselective)
	Blockers: bepridil, falipamil, fendiline, procorum, verocainine.
	Ca_v1.2 and Ca_v1.3 (L-type Ca²⁺ channels)
	Blockers: phenylalkylamines (e.g. verapamil, gallopamil, tiapamil) ; benzothiazepines (e.g. diltiazem).
	Ca_v3.1 (T-type Ca²⁺ channels)
	Blockers: none.
IVb	Intracellular Ca²⁺ channels and Ca²⁺ stores
	RyR2 (ryanodine receptor-SR Ca²⁺ channels)
	Blockers: none.
	Openers: none.
	IP₃R (Inositol trisphosphate receptor -Ca²⁺ channels)
	Inhibitors: none.
IVc	Sarcoplasmic reticular Ca²⁺-ATPase
	Inhibitors: none.
	Activators: none.
IVd	Surface membrane ion exchangers
	Inhibitors: bepridil.
IVe	Phosphokinase and phosphorylase reactions
	Inhibitors: none.
V	Mechanosensitive channel blockers
	Inhibitors: none.
VI	Gap junction channel blockers
	Inhibitors: none.
VII	Upstream target modulators¹
	Angiotensin-converting enzyme inhibitors: captopril, enalapril, delapril, enalapril ramipril, quinapril perindopril, lisinopril benazepril, imidapril trandolapril, cilazapril.
	Angiotensin receptor blockers: losartan, candesartan, eprosartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan, valsartan, saprisartan.
	Omega-3 fatty acids: eicosapentaenoic acid (EHA), docosahexaenoic acid (DHA, docosapentaenoic acid (DPA)
	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors: statins.

1.5. Electrofisiología de las células cardiacas

El corazón es el órgano del cuerpo humano cuyas funciones son similares a una bomba mecánica, impulsando la sangre en un circuito cerrado de arterias y venas (63).

Para ejercer esta función mecánica y expulsar la sangre a través de las arterias, es necesaria la activación eléctrica del sistema excitoconductor. Este, a su vez, hará contraer los miocitos: las verdaderas células cardiacas que son las que realizan la actividad mecánica contráctil.

Este miocito presenta un potencial de reposo de membrana negativo de alrededor de -90mV . Una vez activado/estimulado por la corriente positiva, genera un potencial de acción en forma de dipolo. Este hecho permite la apertura de los canales rápidos de Na , I_{Na} de la célula. La entrada de estas cargas positivas genera una elevación rápida del potencial de membrana llegando a alcanzar valores positivos próximos a $+20\text{mV}$: Es la denominada **Fase 0** del potencial de acción.

Acto seguido, durante la descrita como **Fase 1**, se abren dos tipos de canales diferentes: los canales de K voltaje dependientes tipo I_{t0} y los canales de Ca lentos tipo I_{ca} . Los canales I_{t0} provocan una leve repolarización de la membrana, alcanzando un potencial de $+0\text{mV}$.

Por otro lado, durante la **Fase 2**, se abren canales lentos de Ca tipo I_{ca} , denominados canales $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$: entran cargas positivas al interior de la célula y se consigue mantener el potencial de la membrana tan solo durante unos escasos milisegundos, en valores estables próximos a 0mV . Esta última acción permite prolongar en el tiempo la contracción de la célula estimulada. Este fenómeno no afecta al nódulo sinusal ni al auriculoventricular, pero sí por el contrario a los miocitos y a las fibras de Purkinje.

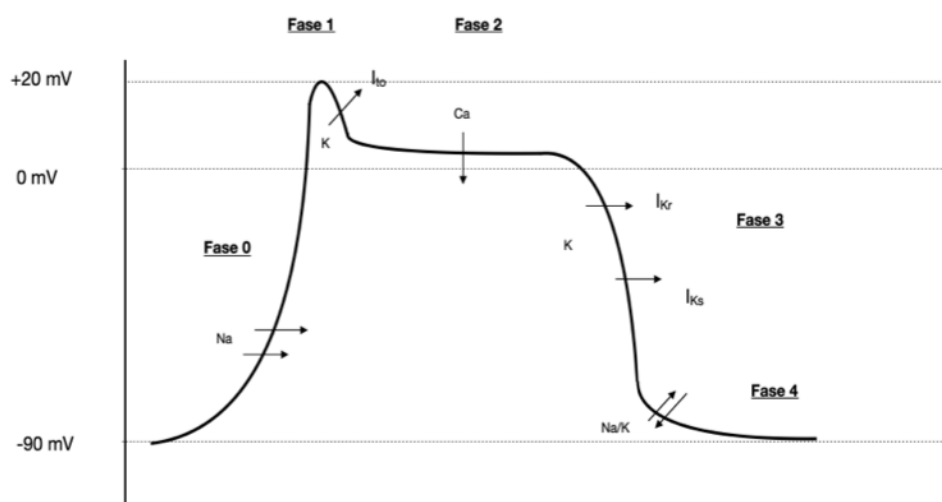
Durante la **Fase 3** se abren de manera progresiva los distintos canales de K : I_{Kr} (canales rápidos), canales I_{Ku} y en último lugar los I_{Ks} (canales lentos). Toda esta

salida de las cargas positivas fuera de la célula es la que provoca la repolarización de la célula, alcanzando de nuevo potenciales negativos.

Toda esta salida de cargas positivas hacia el exterior de la Fase 3 aún no alcanza los valores de la situación basal del inicio del proceso de despolarización, puesto que sigue habiendo un exceso intracelular de iones Na^+ y Ca^{++} . Para poder alcanzar la situación basal de célula polarizada, es necesaria la acción de una bomba Na/K ATPasa. Mediante la misma se consiguen sacar los iones de Na^+ , a cambio de introducir iones K^+ desde el exterior. Es la denominada **Fase 4** del potencial de acción de membrana.

Para finalizar todo el proceso de despolarización y volver a la situación basal, la mayor parte del Ca^{++} intracelular pasa al interior del retículo sarcoplasmático. De esta manera, ahora sí, la célula queda polarizada en espera de una nueva despolarización y, por ende, una nueva contracción del miocito que, actuando de manera conjunta, permita la contracción uniforme del miocardio (63–65) (Figura 2).

Figura 2: Fases del potencial de acción.



1.5.1. Mecanismo intrínseco antiaritmogénico

A pesar de todo el complejo mecanismo descrito relativo a la despolarización y repolarización celular, existe la posibilidad de que pudiera haberse generado otro potencial de acción no fisiológico que intentara despolarizar a la célula e iniciar un nuevo proceso con lo que se podría generar una contracción cardíaca.

Para evitar o reducir la posibilidad de que se genere una arritmia durante todo el trasiego de iones existe un periodo de defensa o seguridad, conocido como **periodo refractario**. El objetivo de este periodo es evitar una despolarización de la célula hasta completar el proceso de repolarización, a pesar de que hubiera un nuevo potencial de acción generado.

Este no es un mecanismo infalible y estrictamente seguro: si la célula es alcanzada por un nuevo potencial de acción lo suficientemente potente durante la mayor parte de la fase 3 y/o la fase 4, podría desencadenar de nuevo todo el proceso de despolarización/repolarización: este tiempo es conocido como periodo refractario relativo. Es en este periodo donde también pueden actuar los fármacos y poder generar un perfil arritmogénico.

Si por el contrario el proceso nuevo se intenta iniciar durante las fases 0, 1, 2 o la parte inicial de la fase 3, la célula no podrá despolarizarse y, por tanto, no podrá tener como consecuencia ninguna contracción del miocito, ni llegando entonces a generar contracción cardíaca: Es el periodo refractario absoluto, lo que significa que es durante este periodo cuando realmente existe un mecanismo de seguridad intrínseco que puede evitar la aparición de arritmias, incluidas las generadas por fármacos.

1.5.2. Registro del proceso electrofisiológico: el electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) moderno se considera desarrollado por el fisiólogo holandés Willem Einthoven (1860-1927). Aunque la primera publicación de un ECG es realizada por el fisiólogo inglés Augustus D. Waller en 1887, el primero en usar el término “elektrocardiogram” fue Einthoven en un artículo publicado en 1893. No fue hasta 1912 cuando calculó el eje eléctrico del corazón y desarrolló la ley del triángulo equilátero que hoy llamamos ‘triángulo de Einthoven’, formado por las tres derivaciones clásicas I, II y III (66–68).

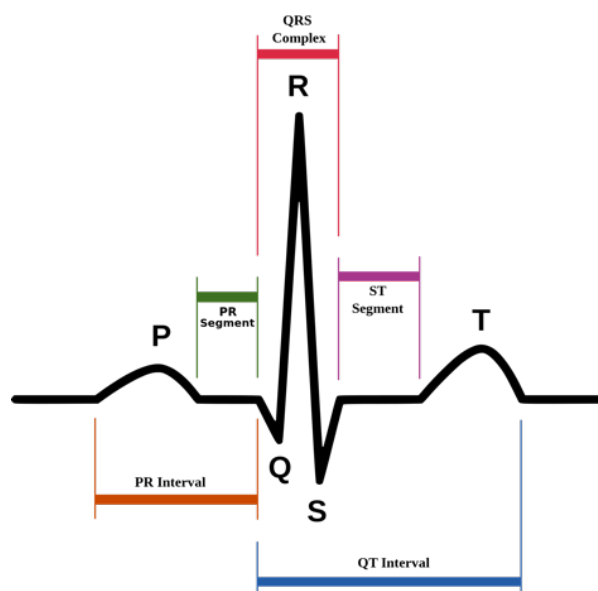
El ECG es la técnica “**gold estándar**” para detectar una arritmia cardíaca de forma aguda. El ECG es la representación gráfica de la actividad eléctrica cardíaca que, mediante la colocación de electrodos de superficie colocados en posiciones con referencias anatómicas acordadas de manera universal, es capaz de recoger los impulsos eléctricos generados en el corazón. La despolarización del conjunto de los

miocitos genera impulsos eléctricos que pueden ser registrados gráficamente y es capaz de producir la contracción de los mismos, así como el fenómeno de repolarización se equipara a la relajación del tejido miocárdico.

Cuando existe impulso eléctrico generado por la despolarización celular, se genera un vector eléctrico de la suma de todas las células. En caso de no registrarse actividad eléctrica (bien por ejemplo por el retardo fisiológico del nódulo auriculoventricular, bien por la presencia final de asistolia), no existe registro de actividad, denominándose entonces “línea isoelectrica”. Cuando el impulso viaja hacia el electrodo de superficie, se registra una deflexión positiva. Si, por el contrario, el impulso se aleja del electrodo se obtendrá una deflexión negativa. De manera práctica, en el ECG, una deflexión positiva se registra por encima de la línea isoelectrica, mientras que la deflexión negativa se representa por debajo de la misma.

Existen diferentes métodos de realizar un ECG, si bien el más extendido es el ECG de 12 derivaciones. Mediante la colocación de 6 electrodos en la zona precordial (registro del plano horizontal del corazón) y 4 en las extremidades (registro del plano frontal del corazón), se obtiene un registro cuasi completo de las “caras” del corazón. A pesar de ser la técnica universal para el registro de la actividad eléctrica cardíaca, para la detección de arritmias podría ser suficiente un registro de tan solo una derivación, pudiendo tener al paciente de esta manera monitorizado electrocardiográficamente de manera continua.

Figura 3. Ondas representativas del electrocardiograma de un latido normal.



El ECG estándar de un latido cardíaco normal se refleja en distintas ondas variando sobre la línea isoelectrica: onda P, complejo QRS y onda T. La onda P corresponde a la despolarización de las aurículas. El complejo QRS presenta 3 partes diferenciadas: la onda Q de la despolarización del tabique interventricular; la onda R, de la despolarización de los ventrículos y la onda S es la despolarización de la zona basal de los ventrículos. Por último, la onda T se corresponde con la repolarización ventricular (Figura 3).

El inicio de la activación eléctrica celular descrito, genera un potencial de acción conjunto y organizado que comienza secuencialmente en el nódulo sinusal (NS) sito en la aurícula derecha, junto a la entrada de la vena cava superior. Desde ahí el impulso generado se transmite a través de las paredes auriculares provocando la despolarización y contracción de las mismas, con lo que se impulsa la sangre hacia los ventrículos. Esta actividad queda reflejada en el Electrocardiograma (ECG) mediante una onda positiva conocida como onda “P” (69). Una vez estimuladas eléctricamente ambas aurículas y conseguido el efecto mecánico de contracción muscular deseado, el PA queda ralentizado en el nódulo aurículo-ventricular (NAV) antes de pasar a los ventrículos, quedando reflejado en el ECG como periodo refractario isoelectrico intervalo “PR”. Este periodo también establece un mecanismo parcial de seguridad ante la trasgresión farmacológica, intentando evitar la progresión de arritmias (Figura 4).

Figura 4: Correlación del impulso eléctrico con las ondas del electrocardiograma (70).



Posteriormente continúa la excitación a través del sistema excito-conductor ventricular: el haz de His (HH) y las fibras de Purkinje (FP). Esta excitación/despolarización de los ventrículos, se traduce mecánicamente en la contracción de ambos ventrículos con el objetivo de enviar el torrente circulatorio hacia los grandes vasos arteriales. La traducción en el ECG de esta despolarización/contracción ventricular, genera el denominado complejo QRS. Tras esta despolarización ventricular, existe otro periodo refractario, reflejado como segmento "ST" en el ECG, donde las células miocárdicas de los ventrículos permanecen despolarizadas en su fase 2 y contraídas. Una vez transcurrido todo este proceso, se origina la llamada repolarización ventricular, representada en el ECG como onda "T" (63).

En resumen, todo este proceso que acontece a nivel de cada célula estimulada, se traduce en un fenómeno global, perfectamente constituido e imbricado, formando un complejo sistema de excitación celular. El sistema excitoconductor descrito con sus diferentes partes integrantes (NS, NAV, HH y FP), consigue el objetivo final de generar un proceso mecánico estructurado de bomba de contracción muscular de todo tejido miocárdico cardíaco, que de forma totalmente organizada y de manera secuencial, consigue hacer funcionar el corazón como bomba mecánica e impulsar la sangre hacia y desde el sistema circulatorio arteriovenoso.

Para poder conseguir una adecuada prescripción para cada paciente, existen distintas herramientas disponibles al alcance tanto de los propios usuarios como de los profesionales. En especial y sobre el tema que nos ocupa, merecen especial atención las dedicadas a la prolongación del intervalo QT.

Todas ellas realizan una labor en constante revisión y actualización de los fármacos que han sido identificados al prolongar dicho intervalo, así como los que sí tienen constatada su probabilidad de generar arritmias potencialmente malignas, en especial TV, TdP y/o FV. En estas herramientas es posible someter a evaluación el fármaco que se precise valorar y las interacciones potencialmente peligrosas. Además, sugieren acciones a tomar en consecuencia sobre los fármacos valorados.

1.6. Repercusión hemodinámica de las arritmias

El corazón, dentro de su función de bomba, necesita de volumen sanguíneo que entre en su sistema a través del sistema venoso, para luego poder ser expulsado al sistema de arterias. Estos movimientos cardíacos conforman la diástole (llenado desde el sistema venoso) y sístole (expulsión de la sangre al sistema arterial), perfectamente coordinado mediante el sistema excitoconductor previamente descrito.

El gasto cardíaco puede definirse como el volumen de sangre que bombea el corazón hacia la aorta por cada minuto y es determinado por el índice cardíaco. Este índice corresponde al gasto cardíaco producido, por metro cuadrado de superficie corporal. El retorno venoso, por el contrario, se definiría como la cantidad del flujo sanguíneo por minuto que vuelve hacia la aurícula derecha desde las venas, necesario para mantener el propio gasto cardíaco.

Por su parte, el volumen sistólico depende directamente de la precarga (distensión final previa a la contracción de las fibras miocárdicas) y la contractilidad miocárdica, e inversamente proporcional a la resistencia vascular arterial (postcarga).

En los hombres jóvenes el gasto cardíaco medio en reposo es alrededor de 5,6 l/min y de 4,9 l/min en las mujeres, disminuyendo paulatinamente hasta los 2,4l/min más allá de los 80 años.

De una manera práctica, el gasto cardíaco es el resultado del producto de la frecuencia cardiaca (número de veces que se produce el fenómeno sístole/diástole por minuto) y el volumen sistólico:

$$\text{Gasto cardiaco} = \text{frecuencia cardiaca} \times \text{volumen sistólico}$$

Existen múltiples factores intrínsecos, hormonales y/o nerviosos, así como extrínsecos, que pueden alterar el gasto cardíaco dependientes de su afectación sobre la frecuencia o el volumen sistólico (65). El efecto de los principios activos farmacológicos sobre la frecuencia cardíaca puede llevar a situaciones hemodinámicamente inestables en caso de no poder ser compensadas.

En caso de producirse un aumento de la frecuencia cardíaca de manera extraordinaria, esta conlleva un incremento del gasto cardíaco. Sin embargo, al incrementarse la frecuencia cardíaca de manera excesiva, disminuye el tiempo de llenado de los ventrículos: esta situación genera que el volumen sistólico no se incremente de manera proporcional al incremento de la frecuencia cardíaca, lo que puede provocar situaciones clínicas de inestabilidad hemodinámica. La situación clínica contraria, con una frecuencia cardíaca desmedidamente baja, puede provocar igualmente situaciones clínicas de inestabilidad al no aportar el volumen sistólico efectivo necesario en el tiempo.

A su vez, la regulación nerviosa intrínseca de la frecuencia cardíaca, se halla regulada por el sistema autónomo del simpático y el parasimpático controlando los fenómenos cronotrópicos del corazón. El nervio vago (X par craneal), estimula el sistema parasimpático enlenteciendo el corazón, mientras que la estimulación del simpático aumenta la frecuencia cardíaca.

La acetilcolina se une a los receptores muscarínicos de las terminaciones del nervio vago, enlenteciendo la frecuencia cardíaca: consigue hacer aún más negativo el potencial, disminuir la pendiente en la fase 4 del potencial al conseguir un umbral de despolarización más positivo (71).

Además de todo ello, el sistema simpático postganglionar cardíaco, segrega noradrenalina, lo que provoca un aumento de la frecuencia cardíaca. A todo ello se unen los receptores adrenérgicos B₁, presentes en el músculo cardíaco, responsables del aumento de la frecuencia cardíaca y la función inotrópica. Por otro lado, efecto inotrópico positivo aumenta la fuerza de contracción mediante la apertura de canales de Ca²⁺, la inhibición del intercambiador Na⁺/Ca²⁺ o la bomba de Ca²⁺.

En resumen, cualquier fármaco que pueda ejercer su acción sobre el sistema simpático o parasimpático, así como sobre los receptores B₁, los canales del sodio, calcio, potasio, etc. puede tener cierta capacidad arritmogénica, por lo que esta posibilidad debería ser siempre analizada en las fases de precomercialización de un fármaco. Aún así, este hecho no siempre puede preverse: bien por efectos que aparecen a más largo tiempo que el propio estudio de análisis de comercialización,

bien por administraciones excesivas e incluso tóxicas de dosis del fármaco no analizadas, o bien por fenómenos idiosincrásicos no predecibles ni analizables previamente (72,73).

Además, para que todo este procedimiento funcione a la perfección, se necesita nutrición y oxigenación adecuadas dependientes del propio sistema circulatorio del corazón: las arterias y venas coronarias. A su vez y en condiciones fisiológicas, dependen de un adecuado gasto cardíaco y frecuencia cardíaca, replecionando este sistema durante la diástole del corazón. Un defecto de llenado de las arterias coronarias por bajo gasto o por alteración de la frecuencia cardíaca ocasionado por arritmias a su vez causados por fármacos, pueden generar problemas hemodinámicos graves e incluso mortales (74).

Es por todo ello que tanto fármacos con distintos mecanismos de acción que puedan alterar el sistema iónico y/o eléctrico excitoconductor como aquellos que modifican el gasto cardíaco, pueden generar arritmias que puedan poner en peligro la vida de las personas.

1.7. Arritmias cardíacas

1.7.1. Clasificación de las arritmias

Una vez analizada la fisiología del ritmo cardíaco pasamos a definir las arritmias. Las arritmias cardiacas se definen como alteraciones del ritmo cardiaco sinusal normal (en condiciones de normalidad el impulso cardíaco se genera en el nódulo sinusal), producidas por modificaciones en la generación y/o conducción del impulso eléctrico hacia el resto del sistema excitoconductor.

Las arritmias pueden clasificarse y analizarse desde muy diversos puntos de vista, según se pretendan analizar, si bien la forma más práctica, sencilla y estructurada está basada según la frecuencia del ritmo generada (75).

De esta manera, las arritmias pueden clasificarse en dos grandes grupos:

- **Bradiarritmias:** alteraciones del ritmo cuya frecuencia cardíaca es inferior 60 latidos por minuto (lpm) y,
- **Taquiarritmias:** con frecuencias cardíacas superiores 100 lpm.

En el seno de esta clasificación global se incluyen otros parámetros de interés que afectan a nuestro estudio de manera directa ya que la presencia de otras características, aún con frecuencias establecidas en rango normal entre 60 y 100 lpm, pueden conllevar a riesgos de morbilidad y poner en peligro la vida del paciente, por lo que también es de interés utilizar otro tipo de clasificaciones.

Por su origen anatómico, se pueden clasificar entre otras maneras:

- **Supraventriculares:** se originan antes del Haz de His, es decir, por encima de los ventrículos: en las aurículas o en el nodo aurículo-ventricular,
- **Ventriculares:** originadas en los propios ventrículos.

Por su origen electrofisiológico, se pueden clasificar en:

- **sinusales:** se originan en el nódulo sinusal dentro de la aurícula derecha,
- **no sinusales:** cuyo origen es diferente al propio nodo sinusal, pudiendo ser su origen cualquier zona del tejido cardíaco.

Por su ritmicidad:

- **rítmicas o regulares:** aquellas que siguen un patrón fisiológico natural y regular del ritmo,
- **arrítmicas o irregulares:** las arritmias que no siguen la cadencia de frecuencia (son las que tienen mayor probabilidad de generar embolias),

Por su modo de presentación:

- **Crónicas:** de carácter permanente,
- **Paroxísticas:** ocurren en periodos cortos de tiempo inferiores a 72 horas,

Además, es importante reflejar que, para el diagnóstico de confirmación de las arritmias, es necesaria una prueba considerada hasta ahora “gold estándar”: el electrocardiograma (ECG). Esta prueba diagnóstica permite a su vez profundizar más aún en ellas, además de la alteración de la frecuencia cardíaca ya comentada:

Las arritmias supraventriculares son denominadas de “QRS estrecho” y las de origen ventricular de “QRS ancho”, en base a la duración de la repolarización de los ventrículos, según sea mayor de 0,12 milisegundos.

Por otro lado, las arritmias sinusales constan de onda “P” en el ECG en base a la despolarización normal de las aurículas; no siendo así en las no sinusales, en las que no aparece reflejada dicha onda en el ECG.

En resumen, las arritmias pueden clasificarse de muy diferentes maneras según la visión desde la que se estudian: origen anatómico, mecanismo fisiopatológico, clínica provocada, tratamiento posible, etc. si bien la forma más práctica y estructurada es la que las subdivide según la frecuencia del ritmo generada y que nosotros hemos adaptado a la posibilidad real que pueda generar una repercusión hemodinámica que pueda causar deterioro hemodinámico del paciente e incluso la muerte:

❖ **Bradiarritmias**

- Bradicardia sinusal
- Enfermedad del nodo sinusal y bloqueos sinoauriculares
- Bloqueos auriculoventriculares (BAV)
- Otras (no consideradas potencialmente graves)

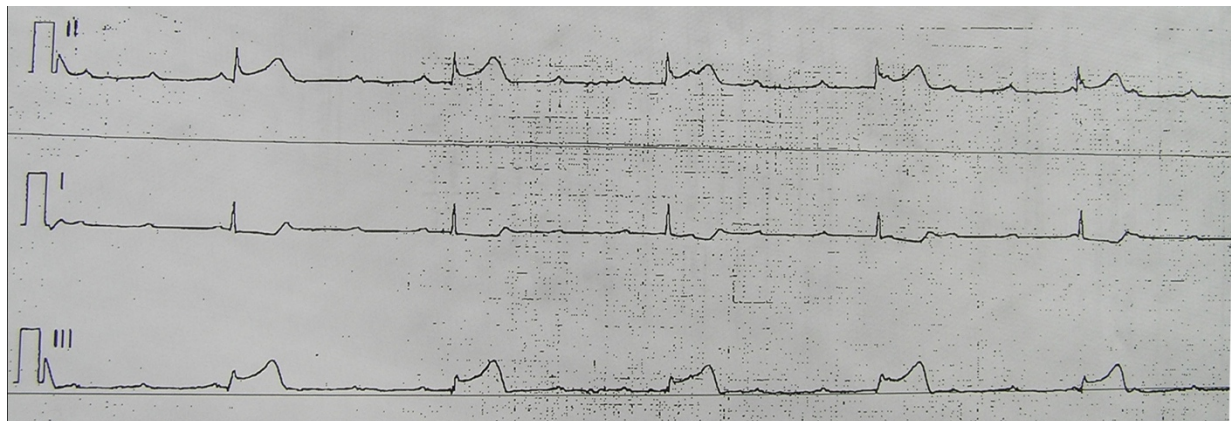
❖ **Taquiarritmias**

- *taquiarritmias supraventriculares*
 - Taquicardia sinusal
 - Taquicardia auricular
 - Fibrilación auricular
 - Flutter auricular
 - Taquicardias paroxísticas supraventriculares
 - Otras (no consideradas potencialmente graves)
- *taquiarritmias ventriculares*
 - Taquicardia de QRS ancho no sostenida
 - Taquicardia de QRS ancho sostenida
 - Otras (no consideradas potencialmente graves)

Además, debemos reseñar los **cuatro ritmos electrocardiográficos** mortales posibles en una parada cardíaca: la fibrilación ventricular y la taquicardia ventricular sin pulso, ambos ritmos con posibilidad de desfibrilación y la actividad eléctrica sin pulso y la propia asistolia. Los cuatro ritmos se traducen en una ineficacia total en la repercusión hemodinámica, necesaria para el correcto funcionamiento del corazón como bomba cardíaca.

La bradicardia sinusal genera y conduce el impulso cardíaco de manera normal pero con una frecuencia inferior a 60 lpm. por lo que, salvo enfermedad previa sobre todo estructural del propio corazón, es difícil que pueda provocar gravedad. Lo mismo sucede con la enfermedad del seno y los bloqueos del nódulo del seno auricular (NA). Por el contrario, los distintos BAV, sobre todo los de 2º y 3º grado (bloqueo AV de 2º tipo 2 y el BAV completo, respectivamente), sí pueden provocar estados clínicos que puedan repercutir en el estado vital del paciente (76) (Figura 5).

Figura 5. Tira de ritmo de electrocardiografía correspondiente a un Bloqueo Auriculoventricular completo o de 3º grado.

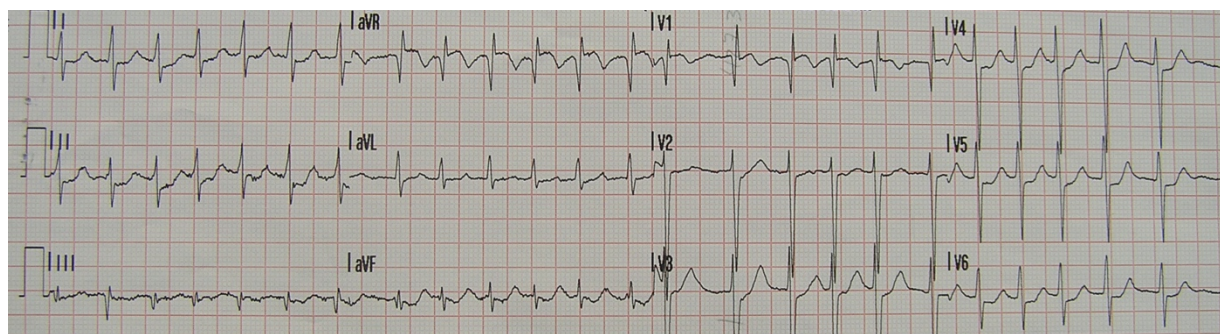


Dentro del grupo de las taquicardias de origen supraventricular, la **fibrilación auricular** merece una mención especial: además del problema hemodinámico generado por una alta frecuencia, la fibrilación auricular (arritmia completa por fibrilación auricular, ACxFA) posee la particularidad de poder generar impulsos bradiarrítmicos, tan bajo incluso como por debajo de 30 latidos por minutos.

No solo esta es la consecuencia de su problema: es una arritmia conocida por su poder generador de embolias debido a su ritmo irregular (lo que le confiere poder tromboembólico), por lo que puede causar ictus, así como embolizaciones a

distancia, no solo a nivel cerebral sino por ejemplo a nivel intestinal, lo que puede causar isquemia grave, necrosis de tejidos e incluso la muerte. En este punto debemos recordar que la ACxFA es la arritmia que se presenta de manera más frecuente y con mayor prevalencia en las poblaciones de los países occidentales como el nuestro (77,78) (Figura 6).

Figura 6. Electrocardiograma de una arritmia completa por fibrilación auricular.



El flutter auricular aparece normalmente asociado a patología estructural, tanto cardíaca como extracardíaca, situándose de esta manera dentro de los factores de riesgo para que un fármaco proarritmogénico pueda causar arritmias malignas en asociación a su elevada frecuencia.

Las taquicardias paroxísticas supraventriculares requieren de patología estructural de base o bien estar mantenidas en el tiempo dejando de ser paroxísticas y causando daño tisular por déficit de oxígeno y nutrientes en el miocardio.

Dentro de los grupos más frecuentes de fármacos que pueden provocar arritmias supraventriculares, se sitúan los fármacos para el sistema cardiovascular, estimulantes, anticancerígenos e inmunomoduladores (79–83). Los mecanismos de los fármacos a la hora de inducir arritmias, son muy variados: algunos estimulantes actúan mediante un aumento catecolaminérgico, mientras que otros, como la adenosina, acortan el periodo refractario real auricular (8). Las arritmias supraventriculares pueden provocar desenlaces graves o mortales y con frecuencia se enumeran como reacciones adversas a los medicamentos (RAM) en las fichas técnicas de varios fármacos (por ejemplo, el Resumen de las Características del Producto, RCP; la Información de Prescripción, IP). Sin embargo, la inducción de

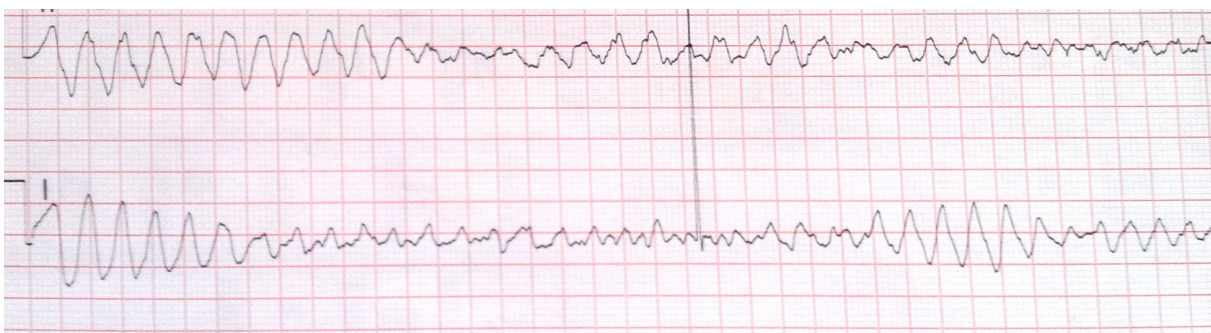
arritmias por fármacos que puedan generar situaciones graves está poco analizada, a pesar del gran número de fármacos que las pueden llegar a provocar.

Las **arritmias ventriculares** se consideran peligrosas *per sé*, entre otras situaciones porque suelen aparecer sobre patologías previas. La gran mayoría de las taquicardias definidas por el QRS ancho son ventriculares, si bien un 10% pueden ser debidas a taquicardias de QRS estrecho con conducción aberrante, provocan un ensanchamiento del QRS, pero sin ser originadas en los ventrículos.

La arritmia **torcida de puntas**, es una taquicardia ventricular, de QRS ancho, caracterizada por poder provocar síncope, degenerar a fibrilación ventricular y esta a muerte súbita. Esta arritmia se caracteriza por una prolongación del QT sobre la que se genera la TdP, mostrando una alteración de la polaridad de los complejos QRS sobre una línea imaginaria de base, formando un giro y cambio de amplitud completo de los complejos QRS de 180° alternante. Es un tipo de arritmia que puede ser provocada por anomalías congénitas, trastornos electrolíticos, pero también frecuentemente asociada a fármacos. Lo más común, es que la arritmia TdP sea una arritmia autolimitada en el tiempo, con resolución espontánea a los pocos segundos de producirse. Si por el contrario se prolonga en el tiempo, es entonces cuando puede generar cuadros clínicos de mareos, síncope e incluso derivar en FV con riesgo de muerte (84).

Esta arritmia, así como otras provocadas por la prolongación del intervalo QT del ECG, tienen su propia importancia en nuestro estudio, por lo que se describen con algo más de detenimiento (Figura 7).

Figura 7. Arritmia Torcida de Puntas (TdP).



A pesar de todas las diferentes y extensas posibilidades de clasificar a las arritmias, queda aún justificar la relevación de todas ellas en su conjunto para nuestro estudio. Para ello se debe tener en cuenta las arritmias que puedan poner en peligro la vida del paciente o incluso provocar la muerte.

Este hecho final es debido al estado de alteración hemodinámica del corazón como bomba cardíaca en la que, tanto por exceso como por defecto en su frecuencia del ritmo, puede causar estados de insuficiente aporte de nutrientes al propio corazón y a su vez al resto de los órganos diana del organismo y es descrito en un apartado posterior.

Por último, es necesario mencionar los cuatro ritmos mortales que pueden ser recogidos en una situación de parada/paro cardíaco. Aunque el ritmo final de registro electrocardiográfico siempre va a tener como resultado una asistolia, para poder diagnosticar y certificar el proceso de muerte, existen otros tres ritmos que, así mismo, son reflejo de paro cardíaco, sin repercusión hemodinámica real ni efectiva sobre el cuerpo: fibrilación ventricular (FV), taquicardia ventricular sin pulso (TVSP) y actividad eléctrica sin pulso (AESP), anteriormente denominada como disociación electro-mecánica (DEM) (85).

1.7.2. Arritmias e intervalo QT

Los fármacos representan la causa más frecuente de arritmias potencialmente mortales. Y dentro de ellas, las que provocan la alteración del intervalo QT en el ECG, parecen ser las más frecuentes (2).

De especial interés para nuestro trabajo, son las formas adquiridas de los síndromes del QT Largo y Corto (SQTL y SQTC, respectivamente) así como el síndrome de Brugada (SdB). Estos síndromes, son el resultado de una patología hereditaria asociada a alteraciones de canales iónico, sin que existan alteraciones estructurales cardíacas de base, por lo que son considerados como canalopatías. Estas alteraciones pueden conllevar que, con la administración de fármacos, puedan generarse arritmias malignas, e incluso mortales. El efecto sobre el alargamiento del QT está cada vez más presente en la generación de arritmias potencialmente malignas (86).

Dejando a un lado las bases estrictamente genéticas y hereditarias, nuestro estudio se centra en los problemas causados por fármacos para generar arritmias malignas de forma adquirida.

En relación a los fármacos, existen multitud de ellos que presentan un riesgo elevado de provocar arritmias malignas mortales. Cada vez se describen más arritmias inducidas por fármacos que alteran el QT y provocan arritmias graves y/o mortales en la literatura científica, que pueden verse provocadas o agravadas por medicamentos con perfil proarritmogénico, pertenecientes a cualquier clasificación de la ATC (80–82).

El **SQTL adquirido** se define como la prolongación del intervalo QTc $> 500\text{ms}$ o por el aumento de $> 60\text{ms}$ del mismo, tras haber administrado un fármaco (18). El SQTL adquirido puede estar ocasionado por múltiples y diversas causas, si bien la principal son los fármacos. De hecho, presenta una alta prevalencia en la población española (87). El SQTL se define como una canalopatía: se produce un defecto funcional de los canales iónicos de la membrana de la célula cardíaca, que a su vez genera una alteración en la fase de repolarización de los miocitos ventriculares. Este hecho se traduce en el ECG como alargamiento del QT.

Una vez administrado el fármaco con potencial de provocar la prolongación del intervalo QT, si este se produce, pueden desembocar en distintas situaciones clínicas. Lo más frecuente es que el paciente no padezca clínica alguna o bien que ésta sea leve. Tan solo en algunos pacientes podrá repercutir clínicamente (como signos de inestabilidad hemodinámica por bajo gasto cardíaco), en forma de hipotensión ortostática, mareos, palpitaciones, náuseas, etc. de forma previa a la manifestación de situaciones clínicas graves e incluso mortales.

Dentro de las situaciones graves, se puede asociar la posibilidad de presentar arritmias malignas como la arritmia torcida de puntas. Este tipo de arritmia es una forma de taquicardia ventricular polimórfica que puede remitir de manera espontánea o por el contrario evolucionar hacia una fibrilación ventricular, ritmo mortal de parada cardíaca como ya se ha expuesto previamente y generar muerte súbita.

Por su parte, merecen especial mención tres enfermedades de carácter congénito, aunque no sean objeto estricto de este estudio:

Una de ellas es el **SQTL congénito**. Este síndrome está conformado por un conjunto de enfermedades heredables raras, con una incidencia mucho menor que el SQT adquirido (1/2500). Estas, están causadas por mutaciones en genes que codifican la expresión de los canales iónicos que regulan el potencial de acción transmembrana. Como curiosidad, resaltamos algunas características: el SQTL tipo 1, se asocia a arritmias provocadas con el ejercicio o el estrés, el tipo 2 con ruidos extremos o con el despertar y el tipo 3 con el sueño (65,88,89).

En segundo lugar, el **síndrome de Brugada (SdB)**, que se transmite característicamente según un patrón de herencia autosómico dominante (90), por lo que no es objeto de nuestro estudio de manera directa. El SdB está descrito dentro del grupo de las canalopatías, sin cardiopatía estructural del corazón subyacente, con la posibilidad real de la aparición de arritmias.

Tanto es así, que se le presupone una tasa de entre 4-12% de todas las muertes súbitas y casi un 20% de las que se observan en corazón normal, sin patología estructural asociada y una prevalencia de 5/10000 habitantes, más aún en poblaciones del sureste asiático (91). El fenotipo de síndrome de Brugada es 8-10 veces más prevalente en varones que en mujeres y tiene definidos un grupo de medicamentos que lo pueden generar (Anexo I).

Por otro lado, los fármacos facilitadores de las corrientes de salida de potasio, fármacos bloqueadores del canal de sodio o fármacos con ambos efectos, pueden generar la arritmia maligna en estos pacientes (92,93) sobre todo en el tipo I (94).

Por último, el **Síndrome del QT Corto (SQTC)**, es otra de las canalopatías que, como la anterior, es heredada. Descrita por primera vez como entidad cardíaca congénita por Gussak (95) en el año 2000, fueron Brugada y colaboradores los primeros en describir las mutaciones genéticas asociadas (96,97) como se describe posteriormente. Presenta, además, un elevado riesgo de muerte súbita, como las anteriores.

1.7.2.1. Electrocardiograma y el intervalo QT

La realización y análisis del electrocardiograma es una de las piezas fundamentales para detectar arritmias. Permite el análisis previo del paciente en cuanto a la indicación, pertinencia, enfermedades de base, fármacos administrados de manera concomitante, etc. Además del análisis de las características básicas de un ECG, es pertinente el control del intervalo QT del mismo (98). Este control y análisis del QT goza de tal importancia, que existen hoy en día herramientas al alcance tanto de médicos como de pacientes para poder realizar un despistaje lo más exhaustivo posible para evitar interacciones a medicamentos que puedan generar arritmias potencialmente malignas por el alargamiento patológico del QT, como se comentará posteriormente.

El intervalo QT es utilizado para monitorizar la posibilidad de generar arritmias malignas. Este intervalo debería tenerse en cuenta antes de administrar fármacos a un paciente, por lo argumentado anteriormente, así como monitorizarlo durante el tratamiento. El alargamiento de este intervalo está asociado a la posibilidad de generar arritmias graves e incluso fatales, sobre todo la arritmia torcida de puntas. Existen dos lados de una misma balanza: este tipo de alargamiento del intervalo QT puede aparecer el fármaco administrado a dosis óptimas y adecuadas, pero, por otro lado, no siempre desemboca en algún tipo de arritmia maligna. Si bien esto no debe reflejarse en una falsa sensación de tranquilidad: si la arritmia maligna se produce, lo hace de manera brusca e inmediata, sin ningún factor alertante (54,99).

1.7.2.2. Herramientas de medición del Intervalo QT en el electrocardiograma

El segmento QT del ECG, abarca el intervalo de tiempo cuyo inicio coincide con el inicio del complejo QRS hasta el final de la propia onda T. Este periodo de tiempo del ECG, es la representación gráfica desde el inicio de la despolarización de las células ventriculares hasta el final de la repolarización de las mismas y es una herramienta muy útil a la hora de poder prever arritmias malignas (100).

El intervalo QT se ve alterado por diversas características: la frecuencia cardíaca (en especial la frecuencia cardíaca baja, bradicardia), el sexo y la edad del paciente. En relación a la frecuencia se debe corregir la medición ya que se altera el intervalo

prolongándose en el tiempo, pudiendo llevar a error si no se compensa la prolongación del trazado en relación a la frecuencia. El aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia) normalmente conduce al acortamiento del QT, mientras que por el contrario la bradicardia conduce al alargamiento del QT.

Para ello se disponen de distintas fórmulas, siendo dos de las más utilizadas, fórmula de Fredericia y la fórmula de Bazzet (11,101). Con ello, se calcula un nuevo QT ajustado a la frecuencia, denominado QTc.

A día de hoy, existen multitud de herramientas informáticas en formato app o web, que facilitan el cálculo y la mayoría de los aparatos de electrocardiografía calculan directamente, tanto el QT como el QTc (figura 8). También se puede calcular de manera manual mediante la siguiente fórmula: QT corregido (QTc) = intervalo QT/ \sqrt{RR} .

Figura 8. Cálculo del intervalo QT según varias de las fórmulas propuestas (106).

Calcula QT corregido

Introduce QT medido en mseg:

Introduce Frecuencia Cardíaca en QRS/min:

Calcular QTc

RR seg

QTc (Rautaharju) mseg

QTc (Bazett) mseg

QTc (Framingham) mseg

QTc (Friderica) mseg

QTC (Call) mseg

- La *fórmula de Fredericia* (102), presenta buena correlación entre el valor QT normal y el medido con valores extremos de frecuencia cardíaca $QTc = QT/RR^{1/3}$. Se prefiere en los extremos de la frecuencia cardíaca.
- La *fórmula de Rautaharju* (104), está basada únicamente en el cálculo de la frecuencia cardíaca.

- La *fórmula de Bazett* (103), tiene como contrapartida que, en altas y bajas frecuencias cardíacas, sobreestima y subestima la longitud del intervalo QT, por lo que esta lectura puede provocar una lectura errónea. Es la fórmula más utilizada para el cálculo del QTc: $QTc = QT/RR^{1/2}$
- *Fórmula de Framingham* (105), $QTc = QT + 0.154 (1-RR)$, donde RR es el intervalo entre dos complejos cardíacos.

La mayor parte de la población (cerca del 90%) presenta un valor de QTc entre 380 y 440 ms. Por encima de ese valor, se considera situación de riesgo para poder generar arritmias. Sin embargo, ajustado por edad se han establecido los límites ajustados por sexo: mayor a 480 ms para las mujeres y mayor a 470ms para los varones, siguiendo las recomendaciones acordadas en el año 2010 por distintas sociedades científicas como la American Heart Association (AHA) (107) y la Heart Rhythm Society (HRS) (108). Valorando la edad, existen variaciones entre 12-15 ms en pacientes jóvenes, 6 y 10 ms en edades avanzadas, siendo inexistentes en la etapa infantil (104).

Otras publicaciones más recientes, estratifican en las mujeres un QTc normal por debajo de 450ms, QTc *borderline* entre 450 y 470 ms y QTc largo por encima de 470ms. En hombres sería considerado un QTc normal hasta 430 ms, QTc *borderline* entre 430 - 450ms y QTc largo por encima de 450ms (109).

El aumento del QTc mayor a 500 ms o el aumento de 60 ms respecto al ECG en situación basal, conllevan un incremento del riesgo de arritmia torcida de puntas. Esta situación debe conllevar a una rápida y exhaustiva valoración de factores de riesgo asociados, el riesgo/beneficio del tratamiento, e incluso considerar suspender el tratamiento y valorar otros fármacos.

Si bien, por otro lado, debemos recordar que la presencia de un intervalo QT en el ECG no siempre tiene como consecuencia una arritmia maligna, sino que aumenta la probabilidad de que esta se genere. Es decir, es una señal de alarma que debe monitorizarse como predictor de poder generarse arritmias malignas (110).

1.8. Factores de riesgo asociados a las arritmias inducidas por fármacos

1.8.1. Factores no genéticos

Dentro de los factores que no se pueden modificar (no modificables), figuran rasgos como la edad, el sexo, o patologías cardíacas previas: especialmente la historia previa de arritmias cardíacas, las miocardiopatías o la cardiopatía isquémica.

En el grupo de factores modificables figuran las alteraciones iónicas como la hipokalemia, hipocalcemia, o la hipomagnesemia. Como cabría pensar, la administración concomitante de fármacos con perfil arritmogénico, dosis altas de estos fármacos o fármacos que compiten por el mismo lugar de acción y/o eliminación, son factores a tener en cuenta y que pueden ser evitables con una adecuada anamnesis y una buena historia clínica del paciente (Tabla VII).

Tabla VII. Factores facilitadores de arritmia maligna inducida por fármacos.

- ◆ Uso de fármacos que prolongan el QT:
 - Dosis altas/excesivas, sobredosis, administración rápida IV.
 - Interacciones: más de un medicamento que prolonga el intervalo QT y/o compiten por lugar de acción y/o eliminación.
- ◆ Alteraciones electrolíticas: disminución de potasio, calcio, magnesio...
- ◆ Edad avanzada.
- ◆ Sexo femenino.
- ◆ Bradicardia.
- ◆ Cardioversión reciente de FA a ritmo sinusal.
- ◆ Enfermedad cardiovascular estructural o funcional IAM previo, HVI, ICC, ictus...).
- ◆ Insuficiencia renal y/o hepática.
- ◆ Alteraciones del tiroides.
- ◆ Intervalo QT prolongado.
- ◆ Historia familiar de intervalo QT prolongado.

IV: intravenosa; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IAM: infarto agudo de miocardio; HVI: hipertrofia ventricular izquierda

1.8.2. Factores genéticos

A pesar de no ser el objeto de estudio, precisamente por la cantidad de publicaciones a este respecto en la literatura científica, no podemos dejar de comentar algún aspecto de la predisposición genética de determinados pacientes para poder generar arritmias malignas. Si bien no es objeto de este estudio enfermedades de perfil genético como el Síndrome del QT largo o el Síndrome de Brugada, sí debemos comentar los aspectos relevantes de algunos pacientes que pudieran tener una predisposición genética individual para la generación de una proarritmia (50).

La administración de uno o más fármacos que sean metabolizados por la misma vía enzimática, por ejemplo, la del citocromo P450, CYP 3A4, puede desenmascarar una anomalía genética subclínica que hasta entonces no se hubiera manifestado, o ser una simple competencia por el lugar de metabolización, resultando el aumento de la vida media de uno o más fármacos con sus consiguientes posibles efectos tóxicos.

El término polimorfismo genético hace referencia a las variantes genéticas en la secuencia del ADN de los individuos de una misma especie. Su incidencia es superior al 1% de los sujetos de una población. Respecto a como afecta este polimorfismo genético a las arritmias inducidas por fármacos, se han estudiado las variantes que regulan la síntesis de las enzimas del proceso metabólico de los fármacos, así como las variantes de los genes que codifican los canales iónicos de la membrana de las células cardíacas.

El polimorfismo de los genes que condicionan la duración del QT, excluyendo las mutaciones responsables de los SQTl congénitos, se calcula en torno al 35% de la población. Por otro lado, dentro de los familiares de 1º grado de pacientes con SQTl congénito, se estima que poseen mayor riesgo de sufrir arritmias inducidas por fármacos que la población general (88).

El polimorfismo genético puede afectar a los genes que codifican las enzimas del citocromo P450 hepático. Este citocromo es responsable del metabolismo de muchos de los fármacos que pueden prolongar el intervalo QT. En concreto, pueden verse afectadas las enzimas CYP2D6, CYP2C19 o CYP2D9 del citocromo. Si esto sucede, podría producirse una disminución en el aclaramiento del fármaco (o de varios, si

compiten por este mecanismo), aumentando su concentración y por ende sus efectos y posibles RAM (88).

Además, es posible que pueda afectarse la expresión de la glicoproteína P, una proteína de transporte plasmática que como consecuencia podría producir un aumento de la biodisponibilidad del fármaco y un aumento de sus acciones. Como es lógico, ambos problemas aumentan la posibilidad de aumentar el intervalo QT.

En relación a los genes que codifican los canales iónicos de la membrana de las células miocárdicas, existen variantes de la normalidad del gen HERG, que codifica la subunidad alfa del canal I_{Kr} , que pueden conllevar un aumento del riesgo para prolongar intervalo QT inducido por fármacos (este mismo canal, pero a través de la mutación del gen KCNH2, es la descrita para el SQTl congénito). Variantes del gen NOS1AP se han asociado con el riesgo aumentado de padecer el SQTl y posteriormente arritmia TdP, en pacientes tratados con antipsicóticos, o antiarrítmicos como la amiodarona o el sotalol (111,112).

1.8.3. Mecanismo de acción de prolongación del QT

Aunque realmente no está claro el mecanismo determinado para cada fármaco, podemos establecer dos vías de acción: interacción directa con los canales, e interacción entre fármacos con efecto sumatorio; este hecho es probablemente el más frecuente y no la consecuencia de la acción de un solo fármaco (113).

Los fármacos que interaccionan de manera directa con los canales iónicos de la membrana de los miocitos, disminuyen su función al bloquear el canal I_{Kr} como principal mecanismo, aunque el bloqueo de los canales tipo L de Ca^{++} también se han descrito en la literatura (2). También se han descrito otros mecanismos: el bloqueo del canal I_{Ks} y la disminución de la expresión del gen HERG, lo que disminuiría el número de canales I_{Kr} (114).

De hecho, Brugada y colaboradores describen en varios artículos las mutaciones genéticas asociadas al SQTl, así como el propio Síndrome que lleva su nombre (96,97). La primera que encontraron fue el reemplazo del aminoácido (N588K) en la región loop S5-P del canal de potasio I_{Kr} HERG (KCNH2). Este hecho incrementa el

número de canales I_{Kr}, genera una reducción de la duración del potencial de acción y del periodo refractario, además de reducir la afinidad de los canales a los bloqueantes I_{Kr}. Incluso se descubrió una asociación entre la fibrilación auricular (FA) y el SQTC, que en muchos casos es el primer comienzo arritmogénico (115).

En relación a la interacción entre fármacos como inductores de arritmias malignas al alargar el intervalo QT, puede deberse tanto a las características farmacodinámicas como a las farmacocinéticas. En el caso de este último mecanismo, las acciones por separado de dos o más fármacos, pueden tener efecto sumatorio para la inducción de arritmias actuando por mecanismos diferentes. A modo de ejemplo, fármacos que puedan generar bradicardia, junto a fármacos que eliminen potasio y/o tengan perfil arritmogénico: tratamiento de una infección bacteriana con azitromicina, en un paciente con insuficiencia cardíaca en tratamiento con furosemida y sotalol. Estos dos últimos fármacos también servirían de ejemplo para el mecanismo farmacodinámico.

Como se puede entrever, el análisis y medida del intervalo QT es la herramienta más empleada en la práctica clínica para poder determinar el riesgo potencial de padecer una arritmia TdP por un paciente, en nuestro caso, inducida por fármacos. Aunque, en definitiva, debe acompañarse de un análisis de la historia clínica del paciente en busca de factores facilitadores de la misma.

1.8.4. Enzima CYP3A

Especial mención merece la enzima CYP3A, como enzima implicada en el metabolismo de primer paso. Se ocupa del 70% de la actividad metabólica realizada en el intestino delgado y del 30% de la que se realiza en el hígado. Es ahí donde se encarga a su vez del 50% de los procesos oxidativos que se realizan en el hígado, por lo que le dota de especial interés. A pesar que cabe la posibilidad, por su tamaño, de que dos fármacos puedan unirse sin competir en la misma enzima, lo más frecuente es que sí exista competición. Por otro lado, el CYP3A puede inducirse o inhibirse (116).

Son multitud los fármacos que sufren metabolización por esta vía y que están implicados en la prolongación del intervalo QT, lo que aumenta el riesgo de provocar

arritmias malignas si existe algún tipo de interacción, tanto de inducción o inhibición (23,117) (Anexos II y III).

1.9. Reacción Adversa a Medicamentos

Desde el sistema español de farmacovigilancia de uso humano, se entiende como RAM “cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento”. También quedan incluidos: el abuso, la sobredosis, o el uso inadecuado o erróneo del medicamento (118). Términos como efecto indeseable, efecto adverso, efecto colateral, están considerados dentro de la propia definición. Para ello, debe existir sospecha de que el fármaco o el medicamento han podido causar el problema.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA), define la RAM como “reacción apreciablemente nociva o desagradable resultante de una intervención relacionada con el uso de un medicamento, que entraña riesgos de administración futura y justifica la prevención o el tratamiento específico o la modificación del régimen terapéutico o la retirada del producto”, ampliando el término con características asociadas de temporalidad (119).

Por el contrario, se debe distinguir de otro término que a veces causa confusión: Evento Adverso. Este término, hace referencia a “cualquier suceso indeseable experimentado por un paciente, independientemente de que se sospeche o no del medicamento administrado”, por lo que no tiene que ser, de manera obligatoria y consecuente, una RAM.

Por otro lado, la AEMPS define como RAM “grave” aquellas situaciones que: provoquen la muerte, amenacen la vida del paciente, provoquen su hospitalización, o la prolonguen, ocasionen incapacidad laboral o escolar, induzcan defectos congénitos, sean clínicamente relevantes.

Dentro de las propias RAM, se pueden clasificar en dos grandes grupos (Tabla VIII):

- **reacciones tipo A** (*augmented*)
 - son debidas a un aumento en la acción farmacológica del medicamento, administrado a la dosis terapéutica habitual

- **reacciones de tipo B** (*bizarre*)
 - no se esperan de las conocidas acciones farmacológicas del fármaco. Son estas las de especial atención para la Farmacovigilancia.

Tabla VIII. Clasificación de las RAM. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (120)

Tipo A	Tipo B
Predecibles	No predecibles
Normalmente dosis-dependiente	Raramente dosis-dependiente
Alta morbilidad	Baja morbilidad
Baja mortalidad	Alta mortalidad
Responde a una reducción de la dosis	Responde a la retirada del fármaco

La notificación de sospechas de reacciones adversas es el método más rápido y universal para detectar nuevos posibles riesgos asociados a fármacos o medicamentos. Con ello, se pueden adoptar medidas dirigidas a la prevención, reducción o minimización de esos riesgos para la seguridad de la población (121). Curiosamente, este sistema permite que en una misma notificación de sospecha puedan registrarse uno o varios principios activos, así como diferentes RAM.

1.10. Farmacovigilancia

1.10.1. Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es descrita como la actividad de salud pública encargada de procesar, evaluar e interpretar la información recogida sobre las posibles reacciones adversas a fármacos (RAM) que ya están comercializados. Su objetivo principal se basa en proporcionar la información más segura y de mayor calidad en referencia a la seguridad del uso de los medicamentos disponibles en el mercado y transmitirla a profesionales sanitarios de distinta índole y a los propios usuarios, como destinatarios finales del producto. También se recogen los posibles nuevos efectos tras la administración de un fármaco o un medicamento, sea este una reacción adversa al medicamento o fármaco estudiado, o incluso un efecto no conocido o no recogido en las fases previas de estudio y comercialización (Tabla IX).

Tabla IX. Objetivos de la Farmacovigilancia.

Objetivos de la Farmacovigilancia respecto de las reacciones adversas a medicamentos:

- ♦ Detección precoz, en especial de las más graves y/o frecuentes,
- ♦ Descripción de las nuevas RAM halladas,
- ♦ Constatar la incidencia real de la RAM de un medicamento,
- ♦ Establecer el balance riesgo/beneficio,
- ♦ Indicar medidas en relación a la posible prevención y al tratamiento eficaz de las mismas,
- ♦ Desarrollar programas de información y formación dirigidas al personal sanitario.

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas es un sistema ágil y rápido para identificar posibles reacciones adversas que no han sido identificadas en las fases preclínicas de estudio de los medicamentos. Esto es conocido como "generación de señales" dentro de la farmacovigilancia. Este hecho es especialmente importante en una población que envejece, donde la prevalencia de la multimorbilidad (coexistencia de dos o más enfermedades crónicas en un mismo paciente) y la polifarmacia (el uso concomitante de múltiples medicamentos) está en aumento de manera continua.

Todo ello resulta en un mayor riesgo de morbilidad adicional, con posibilidad de la toma de medicación potencialmente inadecuada y acontecimientos adversos relacionados con los propios medicamentos. Una vez notificadas las "señales" de posibles reacciones adversas relacionados con los medicamentos, pueden ser analizadas más detalladamente por las autoridades reguladoras competentes.

En caso de sospecharse una posible asociación de la RAM notificada con el medicamento, se pondrán en marcha todas las actualizaciones necesarias para su inclusión en la ficha técnica del medicamento, la publicación de informes de evaluación específicos e incluso la retirada del medicamento sospechoso (122,123). El Programa de Farmacovigilancia Internacional de la OMS, con más de 170 miembros de pleno derecho y miembros asociados en 2022, se creó en 1968 para

garantizar que las pruebas sobre los daños a los pacientes se recogieran del mayor número de fuentes posible. El sistema de vuelco de datos desde un ámbito local a un espacio mundial (el programa cubre aproximadamente el 99% de la población mundial), permite alertar a los países sobre los patrones de daño que surgen en todo el mundo, pero que podrían pasar desapercibidos tan solo desde sus datos locales (119,124,125).

Describiéndola desde otro punto de vista diferente, pero acorde al concepto, la farmacovigilancia se puede definir como un conjunto global de actividades, cuyo objetivo final es poder identificar los efectos agudos y/o crónicos de los fármacos y/o medicamentos en la totalidad de la población y siendo posible hacerlo también en grupos de especial interés dentro de la población. Estos subgrupos podrían definirse como aquellos pequeños grupos, dentro del grupo poblacional general, que presentan determinadas particularidades fisiológicas y/o patológicas que son comunes al propio subgrupo, o bien que han sido expuestos a tratamientos específicos, todo ello con el objetivo final de poder valorar y evaluar el balance beneficio/riesgo de los fármacos sometidos a estudio (126).

Durante las diversas y diferentes fases de investigación de precomercialización de los medicamentos, las empresas del ámbito farmacéutico realizan diversos estudios para poder evaluar la seguridad y eficacia de los mismos, así como los posibles efectos adversos más frecuentes y/o graves de los fármacos. Como consecuencia de estas investigaciones y procesos, serán aceptados aquellos principios activos y medicamentos que demuestren un beneficio/riesgo favorable, desechándose por el contrario los que su equilibrio en la balanza sea por el contrario negativo y supongan un riesgo para el ámbito estudiado.

Diversos estudios ratifican la necesidad y la validez de los sistemas de farmacovigilancia para detectar RAM tras la comercialización del medicamento, incluso de las no sospechadas de manera inicial. Cortos periodos de tiempo en los que, a pesar de cumplir con los tiempos establecidos por la normativa legal vigente y pertinente, no siempre son suficientes para que puedan llegar a desarrollarse determinadas RAM. Este hecho, asociado a que los sujetos a estudio pueden no llegar a ser un número cuantiosamente significativo, determinan la necesidad del sistema de farmacovigilancia (127,128).

En particular, las RAM descritas como raras (1 por 1.000) o muy raras (1 por 10.000) de un fármaco, solo van a poder ser descritas realmente tras un número grande y necesario de pacientes que estén tomando el mismo, por lo que la mayoría de las veces esto no es posible en las fases de precomercialización (129).

Es por ello nuestra insistencia en la importancia de la farmacovigilancia y su entramado y estructura local, nacional e internacional, como garante de la propia seguridad de control de las reacciones adversas a medicamentos.

Dentro de las propias limitaciones de los ensayos clínicos existen diversos factores importantes a tener en cuenta que pueden limitar su extrapolación a la población general de forma segura. De manera frecuente, los estudios son realizados sobre un número de personas relativamente reducido. Otro factor a tener en cuenta es que frecuentemente el periodo de tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio de los nuevos fármacos es relativamente corto e insuficiente, bien por necesidades acuciantes de emergencia como la pandemia COVID-19 (130–132), bien por necesidades de mercado puramente económicas.

Por otro lado, no se puede olvidar que estos estudios se producen en múltiples ocasiones en condiciones “ideales”, en las que los sujetos del estudio tienen como condicionante no tomar ningún otro fármaco, al ser una condición de exclusión del mismo, con el objetivo de poder analizar exclusivamente el fármaco o medicamento del estudio. Esta situación deja un campo muy grande como el que nos ocupa fuera de la realidad, al no poder estudiar, en primera instancia, las posibles interacciones farmacológicas del principio activo estudiado respecto a otros fármacos, de uso frecuente o no, disponibles en el mercado.

Esto conlleva que posibles reacciones adversas al medicamento con incidencia escasa o baja puedan pasar desapercibidas. Este ámbito temporal queda cubierto a través de las notificaciones de posibles reacciones adversas a medicamentos dentro del ámbito de la farmacovigilancia, evitando que posibles RAM raras o inesperadas puedan quedar ocultas en los estudios iniciales de las fases de investigación de los propios fármacos.

1.10.2. Historia de la Farmacovigilancia

Merece la pena hacer una breve reseña a la historia, evolución y cronología del desarrollo de la Farmacovigilancia actual, tanto a nivel nacional como mundial. En España se intentó, más bien con escaso o nulo éxito, desarrollar una normativa en el año 1973, con carácter de Orden Ministerial de la Gobernación de la época.

El detonante para el inicio de todo fueron los problemas causados por la comercialización y uso en diversos países de la talidomida en la década de los años 60, como antiemético en mujeres en periodo de gestación, que causaron efectos devastadores sobre el feto.

A pesar de ese primer intento, es en la década de los años 80 cuando realmente se comienza a impulsar el sistema que hoy conocemos como Farmacovigilancia y que ha ido en paralelo y concordancia entre los países europeos y España. La evolución durante estas últimas décadas, ha permitido ir generando y adaptando tanto normativas, como leyes como estructuras (Anexo IV):

- Creación de un Sistema de Farmacovigilancia legislado, coordinado, estructurado y en adaptación continua a nivel nacional e integrado e interrelacionado a nivel europeo e internacional,
- Creación de bases de datos estructuradas interrelacionadas a nivel local, nacional e internacional,
- Posibilidad de notificación espontánea obligatoria para profesionales y voluntaria para la población general,
- Posibilitar y facilitar diferentes vías de notificación y adaptando a las nuevas tecnologías,
- Agilizar la notificación, la propia gestión de los datos y la devolución de la información analizada a usuarios, profesionales e industria farmacéutica,
- Creación de herramientas de control de detección de falsificaciones de fármacos,
- Refuerzo de los sistemas de control y agilización de los mismos.

1.10.3. Estructura y organización de la Farmacovigilancia en España

En España, la farmacovigilancia está organizada en base al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), coordinado por la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la propia Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (133) y descentralizada en 17 centros autonómicos.

Así mismo, el SEFV-H está integrado, además de lo descrito anteriormente, por los propios profesionales sanitarios y los propios ciudadanos, quienes, en definitiva, son los notificadores principales de las sospechas de RAM junto con las propias empresas farmacéuticas.

La AEMPS es el organismo autónomo regulador de los medicamentos en España, quedando integrado en el seno del Sistema Nacional de Salud, adscrito al actual Ministerio de Sanidad. Posee, además, personalidad jurídica propia y diferenciada.

Existe además otro organismo, el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia (134): en él se debaten y discuten las “señales de alerta” generadas por el SEFV-H, se aúnan procedimientos para garantizar la homogeneidad en la evaluación y tratamiento de los datos recogidos. Este Comité está integrado por el subdirector de la AEMPS, los responsables de los Centros de Farmacovigilancia, las CCAA y la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la propia AEMPS.

Para garantizar todo este sistema de gestión de datos, se creó a nivel nacional una base de datos específica española denominada Farmacovigilancia Española de Datos de Reacciones Adversas, FEDRA, coordinada por el SEFV-H, con el objetivo de poder almacenar y analizar de manera ordenada, codificada y segura, todos los datos de las RAM notificadas.

FEDRA® es la base de datos nacional en España que alberga las notificaciones de sospechas de RAM de medicamentos de uso humano y acontecimientos adversos tras la vacunación. Como ya se ha explicado en el apartado **“Funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano**

(SEFV-H)", las notificaciones pueden ser remitidas por profesionales sanitarios (de carácter obligatorio) y/o ciudadanos (de carácter voluntario), a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia. Esto se realiza bien de manera directa o mediante el formulario electrónico disponible en www.notificaram.es, incluso a través de los laboratorios farmacéuticos (135).

Dado que la base de datos FEDRA® es una base de datos anonimizada y de acceso público y que además en este trabajo no incluye ningún estudio con participantes humanos o animales realizado por el autor, se renunció a la aprobación de la junta de revisión institucional y al consentimiento informado para este estudio. Sí se solicitó permiso a la responsable del Centro de Farmacovigilancia de Aragón (CFVA) para acceder a la base de datos FEDRA® por parte de alguien ajeno al SEFV-H.

A nivel exterior, fuera de las fronteras nacionales, el SEFV-H forma parte de la Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento (AEM/EMA) (136) y del Programa Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) (137). La EMA es el organismo coordinador a nivel europeo cuyas funciones son las de evaluar, controlar y notificar de manera coordinada la información referente a los fármacos y medicamentos. Por su parte, dentro del ámbito mundial de la OMS, está incluido en el denominado "Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos", cuya base se halla centralizada en Suecia y que está establecido en sesenta y cinco países.

1.10.4. Funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H)

La notificación espontánea de sospecha de una RAM, es de carácter obligatorio para todos los profesionales del ámbito sanitario, de farmacia, odontología, empresas farmacéuticas y también almacenes mayoristas, siendo de carácter voluntario para la población general. La comunicación de las RAM se puede realizar mediante notificaciones espontáneas a través de un cuestionario estandarizado, también llamado "tarjeta amarilla", disponible para todos los descritos anteriormente. Todos los profesionales sanitarios pueden y deben notificar sospechas de RAM, e incluso los mismos ciudadanos pueden (aunque no tienen obligación "*per se*"), desde julio de 2012.

Dichas notificaciones pueden realizarse, a día de hoy, por diferentes vías: por un lado, es posible notificar la RAM mediante la “tarjeta amarilla”, disponible para todos los profesionales sanitarios y empresas farmacéuticas. Por otro, este sistema de notificación también está disponible en el portal web www.notificaRAM.es (138) siendo accesible de nuevo, tanto para profesionales sanitarios como para ciudadanos en general.

Una vez emitida la notificación, son los 17 Centros Autonómicos de Farmacovigilancia los encargados de recoger, evaluar y codificar estas notificaciones espontáneas de haber generado una RAM, así como el resto de las tareas encomendadas por la propia Comunidad Autónoma. Subsiguientemente, dicha información es introducida y codificada dentro del sistema FEDRA (139), quedando de esta manera incluidas en su conjunto dentro del sistema nacional del SEFV-H.

Todos los datos incluidos en dichas notificaciones espontáneas son evaluados periódicamente por técnicos pertenecientes al SEFV-H con varios objetivos: identificar posibles problemas de seguridad y riesgos conocidos o no conocidos de los fármacos comercializados en España, poder realizar cuantos estudios se consideren oportunos para cuantificar dichos riesgos y de encontrarse un riesgo y/o problema de seguridad, se generaría una “señal de alerta” que es a su vez analizada y discutida por el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Se entiende como “**señal de alerta**” la “información notificada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo previamente la relación desconocida o incompletamente documentada” o bien la vigente en la Unión Europea: “Información en farmacovigilancia procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación” (121).

En la mayoría de las ocasiones, la información de la señal de alerta es suficiente para poder generar medidas reguladoras sin llegar a suspender de forma brusca la comercialización del producto. Si esta “alerta o señal” es clasificada como grave

puede llegar a producirse, con carácter inmediato, la retirada del medicamento de manera temporal hasta depurar la alerta generada. Las acciones más comunes (no excluyentes entre sí) son:

- limitar las indicaciones terapéuticas propuestas,
- incorporar notificaciones de advertencia y/o contraindicación y/o información en la propia ficha técnica sobre la nueva RAM,
- modificar las condiciones de uso, añadir precauciones,
- difundir información mediante cartas, boletines, etc. a los propios profesionales sanitarios.

Una vez recopilados a nivel nacional, los datos de las RAM son remitidas a la base de datos EudraVigilance de la EMA (140) y a la base de datos International Vigibase, de Uppsala Monitoring Centre (UMC) (141) de la OMS, quedando completado todo el sistema.

1.10.5. Codificación de las reacciones adversas a medicamentos. Consulta Normalizada en MedDRA®: SMQ.

Para poder codificar de manera precisa las diferentes RAM, el SEFV-H emplea un diccionario médico normalizado, MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (142), con términos altamente específicos disponible a nivel mundial, con versión en castellano, con una actualización constante, presentando 2 versiones actualizadas en 2023. Disponible en <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/spanish>.

Mediante este lenguaje universal se facilita la clasificación y el intercambio de información de productos médicos de uso humano entre la comunidad científica internacional.

Para facilitar su universalidad y rapidez de uso, cada término de MedDRA® conlleva asociado un código de 8 dígitos exactamente igual para cada idioma al que ha sido traducido. Esta primera clasificación general presenta a su vez su propia estructura jerárquica, agilizando y determinado aún más la clasificación, descripción, lectura e

interpretación de los datos, facilitando la búsqueda de grupos específicos y/o generales según sea necesario.

Estas categorías en las que se clasifican los términos en MedDRA® están estructurados en 5 niveles de jerarquía (Tabla X):

- Termino LLT (Términos de nivel más bajo o Lowest Level Terms): Constituyen el nivel más bajo de la terminología y cada termino LLT se relaciona tan solo con un término PT.
- Término PT (Términos preferente/preferido o Preferred Terms): descriptor que se relaciona con un solo concepto médico ya sea síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, terapéutica, exploración complementaria, procedimiento médico o quirúrgico, antecedentes médicos, familiares o sociales. Debe de ser tan específico como sea posible.
- Términos HLT (Términos de alto nivel o High Level Terms): son descriptores supraordenado para los términos PT enlazados con el mismo con los que se relaciona según anatomía, patología, fisiología o función. Los HLT están destinados fundamentalmente para la recuperación de datos y no están destinados para la codificación de los términos.
- Términos HLG (Términos de grupo de alto nivel o High Level Group Terms), Son los HLT, relacionados entre sí por anatomía, patología, fisiología, etiología o función.
- Términos SOC (Clasificación por Órganos y Sistemas o System Organ Classe): constituye el término más elevado en la pirámide de jerarquía. Por tanto, el más sensible pero el menos específico de todos. Están agrupados por Clases de Órganos del Sistema.

Tabla X. Niveles de jerarquía de la consulta normalizada en MedDRA® (142).

5º	SOC: Clasificación por grupos y sistemas	27 clasificaciones
4º	HLGT: Términos agrupados del nivel alto	Más de 330 grupos
3º	HLT: Términos del nivel alto	Más de 1.700 términos
2º	PT: Términos preferentes	Más de 20.000 términos
1º	LLT: Términos del nivel más bajo	Más de 80.000 términos

En resumen, MedDRA® es una herramienta básica que permite clasificar de manera universal las sospechas de RAM, lo que facilita la comunicación e intercambio de información a nivel local, nacional e internacional.

Por otro lado, cabría definir también el concepto de Consulta normalizada en MedDRA® o (SMQ), el cual se refiere a grupos de términos de MedDRA® relacionados con una determinada enfermedad o área de interés y que se agrupan permitiendo ayudar en su identificación y en la recuperación de las notificaciones. Son conjuntos validados y normalizados de términos MedDRA®. Normalmente hacen referencia a los PT (Términos Preferentes) anteriormente descritos.

Los SMQ son elaborados por miembros del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) (143), entidad no gubernamental fundada al amparo de la ONU y la UNESCO y que está compuesto por investigadores científicos de distintos organismos públicos y privados. Estas consultas normalizadas de MedDRA® (SMQ) se utilizan para apoyar la detección y el seguimiento de señales de alerta.

Los SMQ pueden ser de búsqueda sensible o específica, sensible con todos los términos posibles y/o específica al término de búsqueda: aquellos que tienen una alta probabilidad de representar la afección de interés. Se disponen de más de 100 SMQ disponibles a día de hoy. Algunas SMQ son un simple conjunto de PT, mientras que otras SMQ son jerárquicas y contienen SMQ subordinadas.

1.11. Arritmias inducidas por fármacos y COVID-19

Mención aparte merece el estado excepcional de la pandemia COVID-19 provocada por el virus SARS-2. Esta crisis sanitaria que se inició a nivel mundial en el año 2019, ha obligado desde su detección y propagación, a instaurar tratamientos y vacunas de manera acuciante durante los primeros meses y año y medio de la misma, que han conllevado algunos aspectos a destacar y que merecen especial atención para nuestro estudio.

A pesar de que nuestro estudio estaba diseñado para el análisis de datos de la base FEDRA hasta el 1 de julio de 2021, hemos considerado importante prolongar el mismo dada la importancia que ha tenido la pandemia COVID-19. En concreto, el motivo de ampliar nuestro trabajo ha sido para poder valorar la afectación de parte de los fármacos usados para tratar o prevenir la infección del virus SARS-2. Varios de los fármacos usados durante las semanas y meses más críticos de la pandemia, tenían constatado un perfil proarritmia.

Los tratamientos utilizados durante este periodo de emergencia sanitaria mundial, como tal, han conllevado el uso de fármacos que, por sí solos o por sus interacciones, han podido presentar RAM aún sabiendo los riesgos que podían presentar al estar estos constatados en la literatura científica. El uso de fármacos antibióticos como la azitromicina, sola o en conjunto con un antipalúdico como la hidroxicloroquina, han sido administrados de manera conjunta o aislada, durante los periodos más críticos de la asistencia a pacientes graves y/o muy graves infectados con el virus causante de la infección COVID-19, aún estando establecido el riesgo potencial de provocar alargamiento del QT y por ende, de arritmias malignas (144–149). En concreto, la prolongación del intervalo QT es una RAM bien conocida común al grupo de antiinfecciosos de los macrólidos, incluida la azitromicina, por lo que puede interactuar para aumentar el intervalo QT y generar arritmias malignas (150–152).

Incluso, algún país llegó a prohibir su uso conjunto en los primeros meses de la pandemia (153). La propia AEMPS alertó inicialmente sobre la necesidad de valorar los riesgos ya conocidos de uso de estos fármacos, en especial si se decidía

administrar en conjunto y/o por un periodo prolongado de tiempo en los pacientes infectados por el SARS-2 y con síntomas de gravedad (131,132,154,155).

Si bien no son cuantiosas las notificaciones en relación a la cantidad de vacunas administradas a nivel mundial (156), merecen especial atención las recogidas dentro del grupo de las cardiopatías (miocarditis, miopericarditis y pericarditis) publicadas en los artículos más recientes, aunque podrían sugerir que no hubiera cambios hemodinámicos asociados sobre el ritmo cardíaco (157). Por el contrario, sí parecen existir estudios que reflejan la posibilidad de arritmias potencialmente graves asociadas a vacunas ARNm utilizadas para prevenir la propagación del SARS-2 en humanos, destacando alguno de estos estudios que la frecuencia de estas arritmias es superior a las consideradas como más frecuentes antes mencionados (158).

Gracias a las actividades realizadas por el sistema de Farmacovigilancia a nivel mundial, se consiguieron identificar riesgos derivados del uso de diversos medicamentos en pacientes en tratamiento para la infección COVID-19. La cloroquina y la hidroxicloroquina se utilizaron durante la pandemia COVID-19 a dosis superiores a las recomendadas en sus indicaciones autorizadas. Además, su uso se asoció en conjunto y de manera frecuente, con el antibiótico azitromicina. Ambos fármacos, por separado, tienen descrito la posibilidad de provocar trastornos del ritmo cardíaco, en especial el alargamiento del intervalo QT del electrocardiograma. Como ya se ha descrito previamente, este alargamiento del QT puede generar arritmias malignas, sobre todo la arritmia denominada TdP (130).

Fue la AEMPS quien emitió una nota informativa el 22 de abril de 2020 alertando del peligro y aconsejando extremar la precaución y la vigilancia continua de cualquier cambio en la evolución de los pacientes en tratamiento con dicha asociación y desaconsejando, salvo que fuera preciso, la combinación de cloroquina o hidroxicloroquina con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongar el intervalo QT como la azitromicina, especialmente en pacientes con factores de riesgo como los ya descritos (154).

2. JUSTIFICACIÓN

Las arritmias inducidas por fármacos son un problema de salud relativamente frecuente en la práctica clínica habitual y constituyen una de las principales causas de muerte iatrogénica en el mundo. A pesar de su frecuencia, en los estudios realizados en el periodo previo a la comercialización del medicamento pueden pasar desapercibidas debido a diferentes causas: muestras de casos no demasiado amplias de participantes, tiempo insuficiente en el estudio para poder desarrollar y observar arritmias, etc. A pesar de los estudios preclínicos de los fármacos previos a su comercialización, pueden constatarse limitaciones para conocer el potencial nocivo arritmogénico real. Esta situación motiva un importante factor de riesgo para los pacientes (3).

El gran volumen de prescripciones de recetas de fármacos, así como el gran número de ellos que son consumidos diariamente tanto en España como en el resto del mundo, nos ha impulsado a valorar el riesgo real de la posible relación entre fármacos y arritmias malignas. Cada día son más numerosos los estudios publicados en relación a fármacos ya comercializados que generan arritmias, de la misma manera que poco a poco se van introduciendo nuevas herramientas de diagnóstico y control, incluso a nivel de estudio iónico, molecular y genético, enfocado a una prescripción con posibilidades de ser individualizada conforma a factores de riesgo personales. De hecho, el conocimiento sobre efectos iatrógenos farmacológicos que generan arritmias que pueden poner en peligro la vida del paciente, está creciendo de manera importante en los últimos años (49,71).

A todo lo anteriormente expuesto se ha de sumar el número creciente de nuevos principios activos que se comercializan cada año, por lo que el problema no es tan solo para los que ya están comercializados o en fases de comercialización, sino que debería tenerse en cuenta para los futuros medicamentos.

Además, asociado a este enorme volumen de medicamentos, creemos que existe una asociación entre los fármacos más recetados y consumidos (antiinfecciosos, gastroprotectores, antidepresivos, etc.) y la inducción de arritmias, por lo que nos parece un problema de salud de gran importancia que requiere su análisis. Más aún:

creemos importante valorar un grupo de amplio uso en el mercado, como son los antiarrítmicos, como fármacos con perfil proarritmogénico (18,39).

A pesar que la incidencia de arritmias malignas inducidas por fármacos parece ser baja, este hecho no resta importancia de la gravedad del tema que nos ocupa ya que la valoración del presente estudio es de resultado de gravedad y/o muerte. Además, varios estudios parecen corroborar la posibilidad de que estas cifras no son nada despreciables (5,6,16,20).

En esta misma línea de trabajo creemos en la importancia de tener en cuenta dichos factores de riesgo, tanto los personales asociados a la edad, polifarmacia, enfermedades de base, etc. como los intrínsecos a los propios fármacos, sobre todo cuando son administrados de manera conjunta, más que individualizada (74).

Además, consideramos de vital importancia insistir en que todo facultativo debe sopesar en una balanza distintos parámetros como son la propia indicación, dosis, frecuencia, interacciones, eficacia real, seguridad, etc. en base a la evidencia científica actualizada, así como dotarles de las herramientas oportunas para proceder a su detección, prevención y tratamiento oportuno, con el objetivo de conseguir utilizar correctamente de manera segura y eficaz cada fármaco.

A pesar de la importancia clínica que representa la gravedad de padecer una arritmia maligna, no hemos encontrado estudios de farmacovigilancia o de otro tipo que aborden la importancia real de las proarritmias inducidas por fármacos y sus consecuencias en profundidad en España.

Por esta razón, hemos decidido realizar el presente estudio, con la finalidad de conocer el alcance de esta situación clínica en nuestro medio y valorar posibles medidas preventivas. Consideramos fundamental conocer los datos reales de los grupos farmacológicos y/o principios activos sospechosos de haber provocado o arritmias graves.

3. HIPÓTESIS

Existe cierto desconocimiento sobre el potencial arritmogénico de los fármacos antes y después de su comercialización y que puede evaluarse posteriormente durante su uso clínico habitual.

4. OBJETIVOS

El objetivo fundamental de este trabajo es evaluar la posible relación entre medicamentos y/o principios activos y la aparición de arritmias graves en España.

Como objetivos adicionales del presente estudio se pretende:

1. Identificar los casos de arritmias que, como posibles reacciones adversas a medicamentos, puedan causar MSC o pongan gravemente en peligro la vida de la persona.
2. Analizar el perfil de los pacientes y las notificaciones de RAM codificadas como arritmias.
3. Determinar los grupos terapéuticos y principios activos más frecuentemente implicados en la generación de arritmias en España.
4. Determinar la relación entre grupos terapéuticos y principios activos y la aparición de arritmias que pongan en peligro la vida de los pacientes.
5. Valorar la posible influencia de enfermedades y factores de riesgo.
6. Valorar el uso de nuevas herramientas para la prevención de arritmias como RAM.
7. Valorar la relación entre la prolongación del intervalo QT y la generación de arritmias.
8. Evaluar el papel de la pandemia COVID-19 en el perfil de las arritmias graves inducidas por fármacos.

5. MÉTODO

El presente estudio es un análisis retrospectivo, descriptivo y observacional de las notificaciones espontáneas de arritmias inducidas por fármacos como reacciones adversas a medicamentos, comunicadas como graves a la base de datos española de Farmacovigilancia FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) desde el 30 de junio de 2001 hasta el 30 de junio de 2021 (159). Posteriormente se ha realizado un análisis comparativo con los mismos criterios de inclusión y exclusión desde el 1 de julio de 2021 hasta el 1 de julio de 2023.

La población a estudio ha sido la perteneciente dentro de todas esas notificaciones, con las características descritas y durante el periodo de tiempo indicado. En el presente trabajo, seguimos un enfoque metodológico similar al seguido en publicaciones anteriores (160,161).

Como **criterios de búsqueda de la base de datos FEDRA**, se utilizaron los siguientes:

- *Notificaciones espontáneas*
- *Casos graves*
- *Periodo de fecha de entrada entre 30 de junio de 2001 a 30 de junio de 2021 y de 1 de julio de 2021 a 1 de julio de 2023*
- *No anuladas*
- *Caso válido*
- *SMQ “arritmias cardíacas”.*

Quedan **excluidos** del estudio los términos referentes a marcapasos cardiaco, así como los asociados a un ritmo cardiaco reflejados como valores normales o que no indican una anormalidad, los que no presentaron inestabilidad hemodinámica y/o resultado de muerte, así como los términos poco concluyentes o que se hallan duplicados y todos aquellos que no cumplan los criterios de inclusión.

Además, cada fármaco puede haber sido notificado como generador de distintas arritmias en un mismo o diferente paciente y cada arritmia puede haber sido notificada por diferentes medicamentos.

Para analizar las manifestaciones clínicas de las RAM, estas se han codificado mediante el uso de la terminología MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) en su versión 26.1 (142).

Dentro del sistema MedDRA® se incluyen cinco distintos niveles y subniveles jerárquicos para organizar y clasificar las notificaciones, desde el término más amplio al más exhaustivo posible. Para nuestro estudio, la definición y selección de los parámetros de búsqueda, ha sido la siguiente:

- SOC, trastornos cardíacos,
- Reacción HLGT, arritmias cardíacas,
- Reacción HLT, arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares, trastornos de la conducción, NCOC (no clasificado en otra clase),
- Reacción PT, descrito en Tabla XI.

Para facilitar el análisis y la comprensión hemos agrupado los términos en una clasificación propia debido a la gran extensión de la misma y a la dificultad para establecer de manera precisa la interrelación óptima de diversos términos que podían conllevar a duplicidad de los mismos. Este último punto hace referencia, como se discutirá posteriormente, a términos que agrupan otros.

A modo de ejemplo, taquicardia es un término que engloba a más de 10 términos y además es posible clasificarlo con otros términos similares (taquicardia-taquiarritmia), como también así sucede con los términos “bradiarritmia y bradicardia”.

Tabla XI. Reacciones de términos PT utilizados en nuestro estudio. Tomada de la clasificación de nuestro propio estudio tras la categorización.

	Arritmia supraventricular	Fibrilación ventricular
	Arritmia ventricular	Muerte cardiaca súbita
	Asistolia ventricular	Muerte súbita
	Bloqueo auriculoventricular	Parada cardiaca
	Bloqueo auriculoventricular completo	Parada cardiorrespiratoria
	Bloqueo auriculoventricular de primer grado	Parada sinusal
Actividad eléctrica sin pulso	Bloqueo auriculoventricular de segundo grado	Ritmo idioventricular
Aleteo auricular	Bloqueo bifascicular	Ritmo nodal
Aleteo ventricular	Bloqueo de rama	Síndrome de Brugada
Arritmia	Bloqueo de rama derecha	Síndrome de QT largo
Arritmia fetal	Bloqueo de rama izquierda	Síndrome de Stokes-Adams
Arritmia neonatal	Bloqueo sinoauricular	Síndrome de Wolff-Parkinson-White
Arritmia nodal	Bloqueo trifascicular	Taquiarritmia
Arritmia paroxística	Bradiarritmia	Taquiarritmia supraventricular
Arritmia por reperfusión	Bradicardia	Taquiarritmia ventricular
Arritmia sinusal	Bradicardia sinusal	Taquicardia
	Disfunción del nódulo sinusal	Taquicardia auricular
	Disociación auriculoventricular	Taquicardia paroxística
	Extrasístoles	Taquicardia sinusal
	Extrasístoles supraventriculares	Taquicardia supraventricular
	Extrasístoles ventriculares	Taquicardia ventricular
	Fibrilación auricular	Torsade de pointes
	Fibrilación cardiaca	Trastorno de conducción

Para los distintos tipos de variables se utilizaron diferentes indicadores:

- Datos generales de la notificación: se procedió a analizar el sexo, edad, grupo de edad. Con respecto al grupo de edad, los criterios seguidos por la base de datos para codificarla son los siguientes: recién nacido, lactante (de un mes a menos de año), niño (de 1 a 13 años), adolescente (de 14 a 17 años), adulto (de 18 a 64 años) y mayor de 65 años.
- Datos del notificador: se analizó el profesional responsable de la notificación (médico, farmacéutico, profesional sanitario no especificado, enfermero, usuario), tipo de centro y medio desde que se realiza la notificación.
- Datos de los fármacos contenidos en las notificaciones: se analizó si el fármaco era sospechoso o no de la reacción, vía de administración, clasificación de los principios activos siguiendo la clasificación ATC y medidas tomadas ante la reacción adversa. Consideramos un fármaco como **sospechoso** cuando su administración conlleva una secuencia cronológica

compatible con la farmacodinamia y la farmacocinética, la fisiopatología del cuadro clínico y la aparición de la RAM sospechosa, según las evidencias clínicas actuales. Por otra parte, definimos un fármaco como **sospechoso por interacción**, cuando este y dos o más fármacos presentan credibilidad a la hora de justificar la RAM por interacción de los mismos. Por otro lado, un fármaco **concomitante o no sospechoso**, es aquel que no es sospechoso de producir la RAM tomado en el último mes previo a la notificación.

- Datos de las RAM contenidas en las notificaciones: desde la SMQ “Arritmias Cardíacas”, se analizaron los términos de alto nivel (HLT), los términos preferentes (PT), la gravedad de las RAM y el desenlace de las mismas.
- Evaluación epidemiológica de la relación fármaco-reacción: para evaluar la causalidad, se analizó la secuencia temporal, el conocimiento previo o no de la RAM con respecto al principio activo en estudio, el efecto de la retirada del fármaco, el efecto de la reexposición del paciente al fármaco, así como las posibles explicaciones alternativas descritas en el anexo V.

Los datos contenidos en las notificaciones espontáneas de la base de datos se analizaron con estadística descriptiva para cada variable, utilizando el programa informático estadístico IBM SPSS Statistics Subscription for Windows, versión 29 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.).

Para los distintos tipos de variables se utilizaron diferentes indicadores: para las variables cualitativas, se calcularon la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría; para las variables cuantitativas, se calcularon los indicadores de tendencia central (media) y de dispersión (desviación típica o percentiles).

Clasificación ATC.

Para la categorización y agrupación de los medicamentos analizados para este estudio se ha seguido la clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) vigente en Europa y establecida por la Organización Mundial de la Salud (162). Esta clasificación ATC, categoriza, agrupa y subordina las sustancias activas en una jerarquía establecida en cinco niveles diferentes y 14 grupos anatómicos principales.

Tabla XII. Clasificación ATC. Primer nivel (anatómico): órgano o sistema sobre el que actúa el fármaco (163,164).

Grupo Primer nivel	Grupo Anatómico
A	TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO
B	SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS
C	SISTEMA CARDIOVASCULAR
D	DERMATOLÓGICOS
G	SISTEMA GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES
H	PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS, EXCLUYENDO HORMONAS SEXUALES E INSULINAS
J	ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTÉMICO
L	AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES
M	SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO
N	SISTEMA NERVIOSO
P	PRODUCTOS ANTIPARASITARIOS, INSECTICIDAS Y REPELENTES
R	SISTEMA RESPIRATORIO
S	ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS
V	VARIOS

A su vez, cada grupo principal ATC se desglosa en un 2º nivel, que pueden ser grupos farmacológicos o terapéuticos. Los subsiguientes niveles, 3 y 4, son subgrupos químicos, farmacológicos o terapéuticos. El 5º nivel es la propia sustancia química (162,163) (Tabla XII):

1. Primer nivel (anatómico): órgano o sistema sobre el que actúa el fármaco
2. Segundo nivel: subgrupo terapéutico
3. Tercer nivel: subgrupo terapéutico o farmacológico.
4. Cuarto nivel: subgrupo terapéutico, farmacológico o químico.
5. Quinto nivel: nombre del principio activo (monofármaco) o de la asociación medicamentosa.

Se realizó una encuesta sobre conocimiento y aplicación de herramientas sobre la relación de principios activos farmacológicos y alargamiento del intervalo QT, con las siguientes variables:

1. Edad,
2. Sexo,
3. Años de ejercicio,
4. Especialidad: necesario ser Médico de Familia,
5. Interpretación habitual de electrocardiogramas,
6. Conocimiento herramientas para detectar fármacos que prolonguen el intervalo QT,
7. De cuáles tiene conocimiento,
8. Uso las herramientas: habitual-ocasional-menos de dos veces-nunca.

6. RESULTADOS

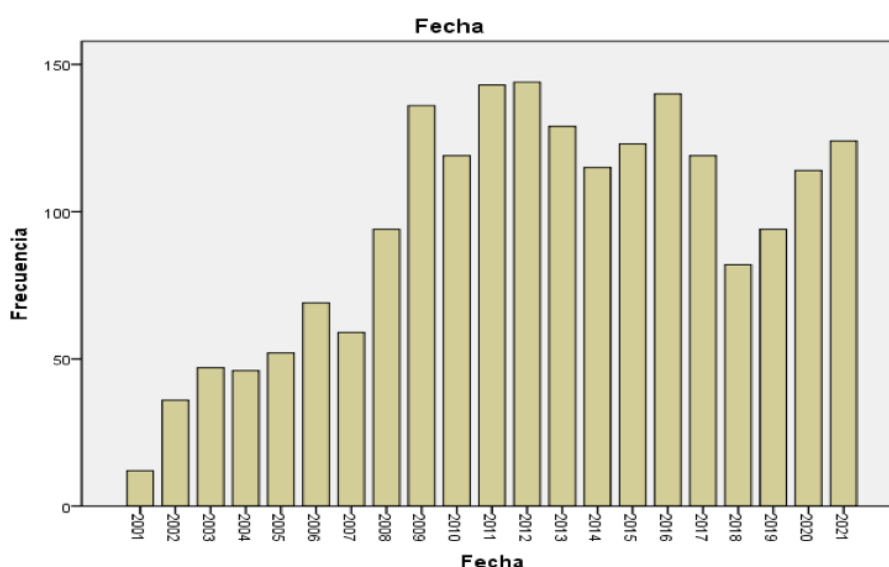
Durante el periodo de análisis de nuestro estudio, desde el 30 de junio de 2001 al 30 de junio de 2021, se hallaron 1997 notificaciones espontáneas de RAM en España. Todas ellas fueron analizadas con los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados. Las notificaciones fueron realizadas por 2153 notificadores.

En relación a las notificaciones de RAM en España, durante nuestro periodo de análisis, fueron notificadas algo más de 400.000 notificaciones espontáneas, siendo poco más de 15.000 las relativas al grupo SOC “trastornos cardiacos”.

En total, se analizaron 8.113 fármacos que habrían generado RAM de cualquier clase, de las cuales 7.314 fueron asociadas a la generación de arritmias. De ellos, 3211 fueron catalogados como sospechosos de generar RAM en relación a arritmias graves y 4.103 calificados como concomitantes. En las 1997 notificaciones se hallaron 2293 arritmias según los criterios y bases descritas para nuestro estudio.

Durante los años de análisis del estudio, se observaron que los años de mayor número de notificaciones fueron 2011 (143 notificaciones, 7,2% del total) y 2012 (144 notificaciones, 7,2%). Los de menor número de notificaciones, los primeros años del estudio: 2001, con 12 notificaciones (0,6%) y 2022 con 36 (1,8%) (Figura 9).

Figura 9. Distribución por años de las notificaciones espontáneas.



6.1. Ámbito del notificador y centro notificador

Respecto al **origen del notificador**, las 1997 notificaciones fueron notificadas por 2153 notificadores. De ellas, la gran mayoría fueron realizadas por personal médico, con un total de 1341 (62,4%). El grupo de los profesionales de farmacia representan el 26,4%, con 569 notificaciones. Los profesionales sin especificar su profesión exacta figuran con 116 casos (5,5%). El personal de enfermería notificó 10 casos (0,5%). Los propios usuarios notificaron 99 casos, representando el 4,6% de los casos. No se obtuvo el origen en 18 casos (0,6%) (Tabla XIII).

Tabla XIII. Origen del notificador

Persona notificadora	porcentaje
profesional de la medicina	62,4
profesional de farmacia	26,4
profesional sin especificar	5,5
usuarios	4,6
desconocido	0,6
personal de enfermería	0,5
Total	100

Tras analizar los 2153 notificadores, se observó que el 62,4% de los mismos, con 1343 notificaciones, fueron realizadas desde el medio intrahospitalario. 484 fueron notificados desde el medio extrahospitalario, representando el 22,5% de los casos. Hasta en 326 notificaciones (15,1%) no se conoce el origen exacto de las mismas (Tabla XIV).

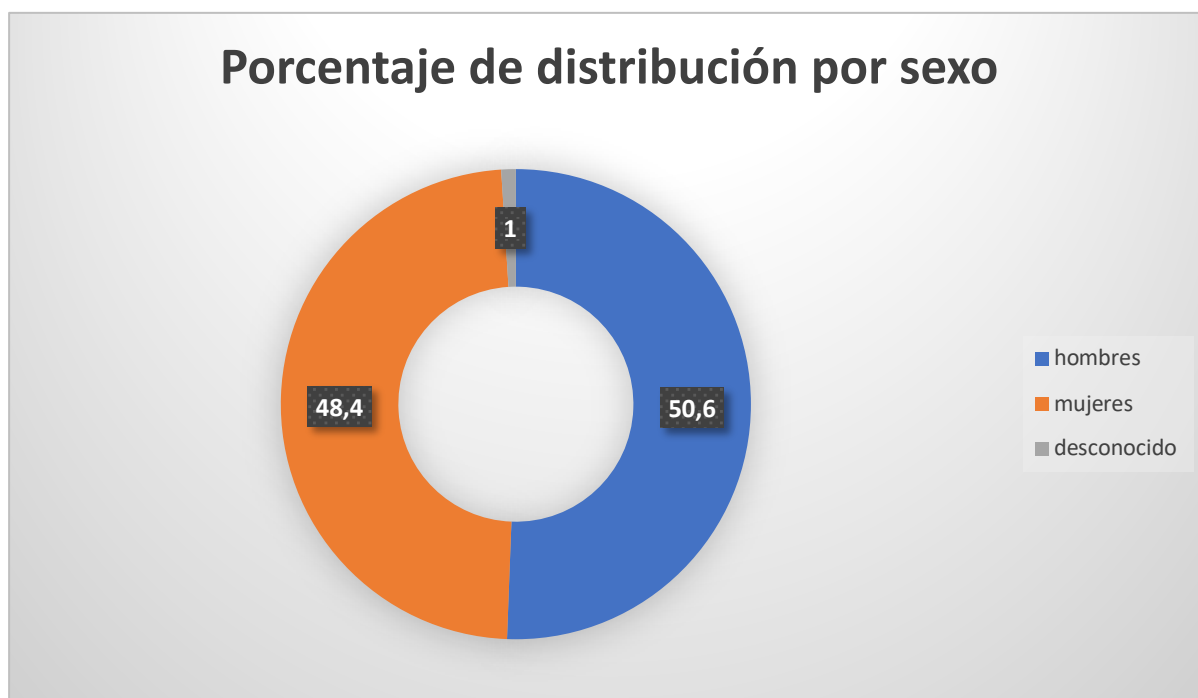
Tabla XIV. Medio desde el que se realiza la notificación

Medio	porcentaje
Intrahospitalarias	62,4
Extrahospitalarias	22,5
Desconocido	15,1
total	100

6.2. Variable sexo

En relación a la variable **sexo**, de las 1997 notificaciones, 1010 (50,6%) lo fueron para el sexo masculino y 966 (48,4%) para el femenino. Tan solo en 21 casos (1%) constó como “desconocido” (Figura 10).

Figura 10. Variable sexo.

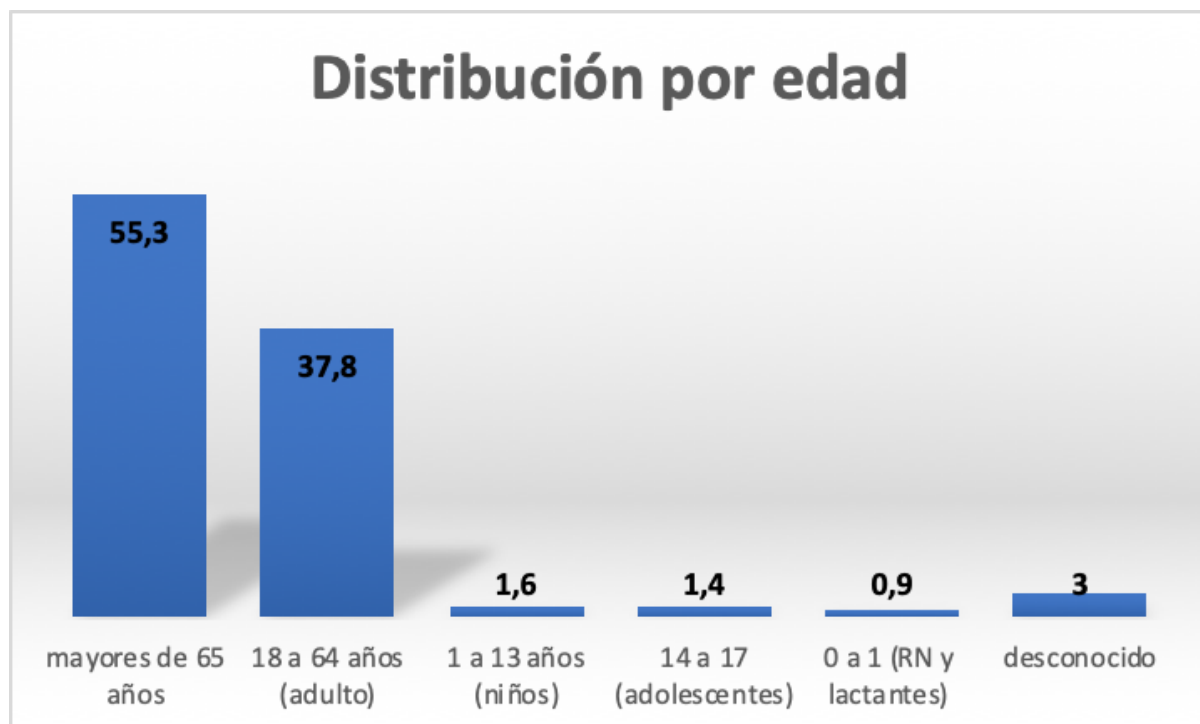


6.3. Variable edad

El grupo por **edad** que más frecuentemente fue notificado fue el correspondiente a los mayores de 65 años con 1105 casos (55,3%). En el grupo definido como adulto, de 18 a 64 años, fueron notificados 755 casos (37,8%). Entre ambos grupos abarcan el 93,1% de las notificaciones, con 1855.

Los niños, grupo de edad entre 1 a 13 años incluidos, representan el 1,6%; los adolescentes son el siguiente grupo notificado, con 28 casos (1,4%) y los recién nacidos y lactantes (agrupados desde el momento de nacimiento a justo 12 meses con 18 casos, representan el 0,9%. No figura la edad en 60 casos (3%) de los casos, asignándolos como desconocidos (Figura 11).

Figura 11. Variable edad.



6.4. Vía de administración del fármaco

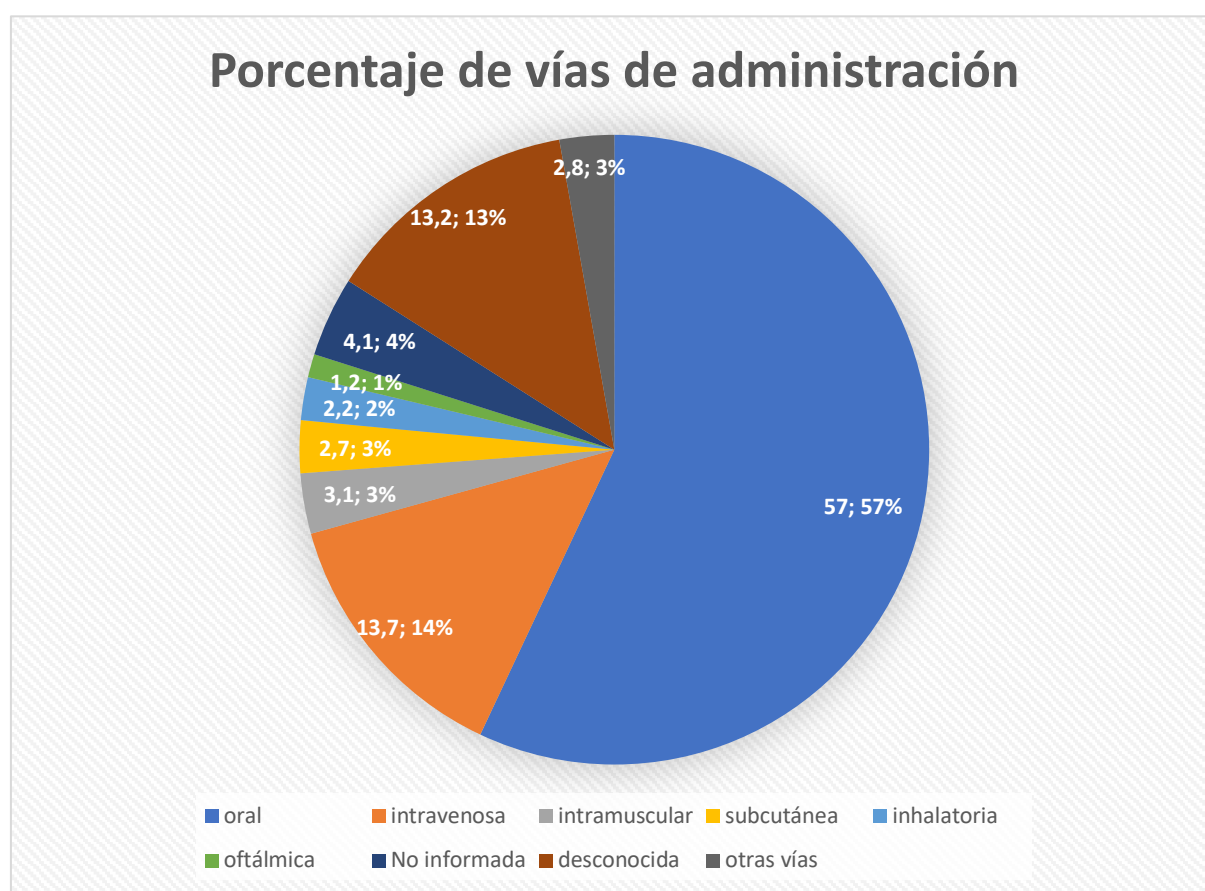
Además de recoger y examinar los datos de los propios fármacos, hemos analizado las vías de administración de los mismos.

La mayoría de los fármacos administrados que han inducido arritmias, lo han hecho por la vía oral en el 57% de las ocasiones. La vía intravenosa ha sido notificada en el 13,7%.

En menor medida, la vía intramuscular (3,1%), la subcutánea (2,7%), la oftálmica (1,2%) y la vía inhalatoria (2,2%).

No ha sido informada en el 4,1% de las notificaciones y consta como desconocida en el 13,2%. El resto son por otras vías con muy escaso porcentaje representativo (Figura 12).

Figura 12. Distribución de la vía de administración de los fármacos.



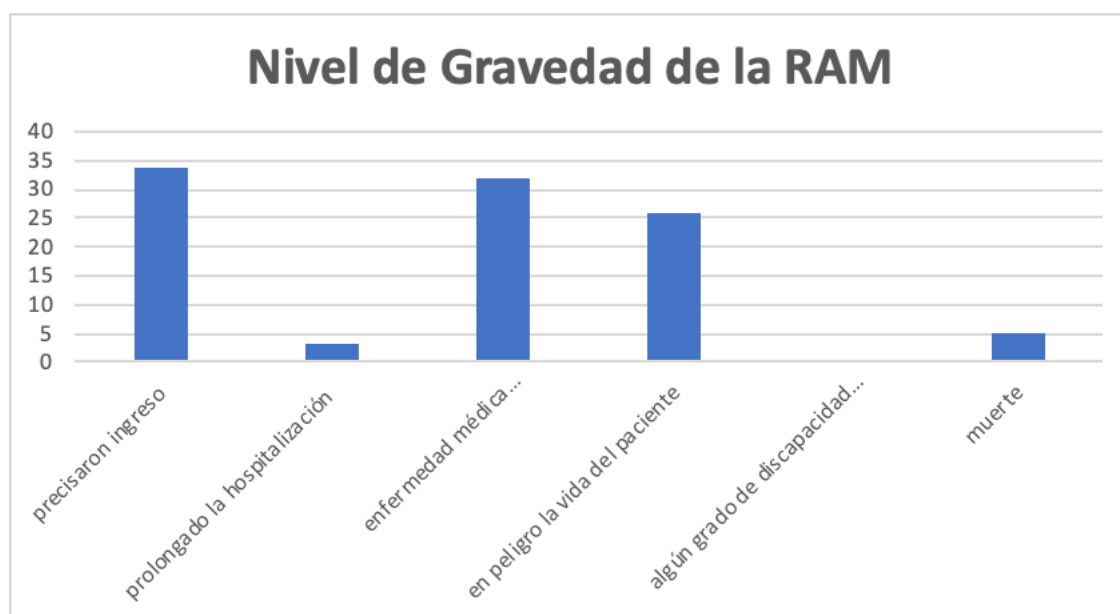
6.5. Nivel de gravedad del par fármaco-reacción

La mayoría corresponden a un nivel de gravedad que han provocado enfermedad médica significativamente importante: 730 (31,8%).

Además, 771 (33,6%) precisaron ingreso. Las arritmias que han puesto en peligro la vida del paciente, han sido catalogadas en 591 de las notificaciones (25,8%).

En 120, el resultado ha sido de muerte (5,2%). Se ha prolongado la hospitalización en el 3,2% de los datos registrados (74 casos). Y tan solo en 7 casos, se ha producido algún grado de discapacidad grave (0,3%) (Figura 13).

Figura 13. Nivel de gravedad.



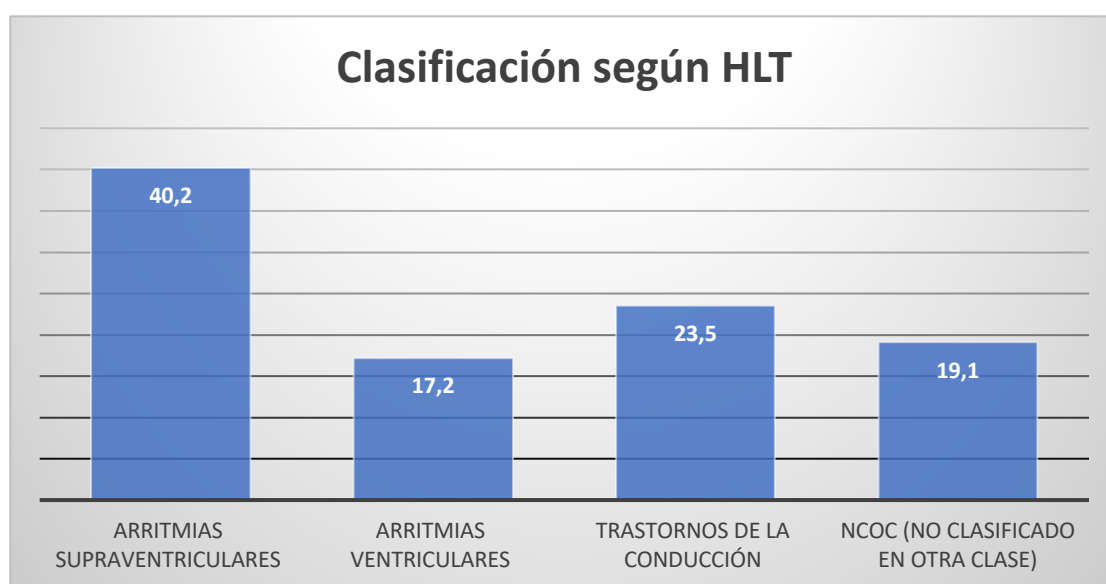
6.6. Desenlace

También se analizó el desenlace de los pacientes que habían recibido fármacos que había inducido una arritmia con carácter de gravedad. De las 2293 arritmias analizadas, 1515 situaciones de las planteadas se recuperaron en su totalidad, sin secuelas (66.1%). 160 (7%) de todas ellas, se notificaron en fase de recuperación durante la fase de estudio y 113 recuperadas, pero con secuelas (4,9%). No recuperaron 115 (5%), 94 (4,1%) tuvieron un desenlace mortal. Hubo 296 (12,9%) cuyo desenlace final fue desconocido.

6.7. Clasificación categoría HLT

Las arritmias supraventriculares fueron el término HLT más frecuentemente detectado, con 921 casos (40,2%). Las descritas como arritmias ventriculares y/o paro cardíaco, fueron en total 394 (17,2%). Los trastornos de la conducción fueron clasificados en 540 ocasiones con un 23,5%. Por otro lado, los términos “no clasificado en otra clase”, NCOC, fueron descritos en 438 ocasiones (19,1%) (Figura 14).

Figura 14. Clasificación HLT.



6.8. Reacciones PT

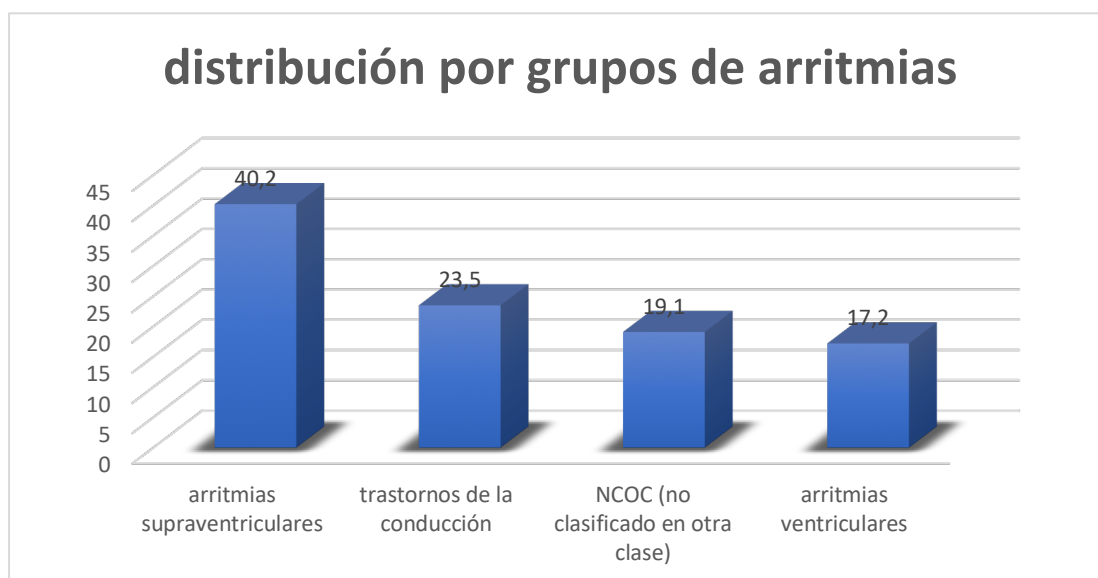
Los datos correspondientes a los términos PT de las 2293 reacciones constan en la Tabla XV y la figura 15.

Tabla XV. Arritmias según la clasificación de término PT.

Reacción PT	Frecuencia	Porcentaje
Actividad eléctrica sin pulso	5	,2
Aleteo auricular	34	1,1
Aleteo ventricular	1	,0
Arritmia	166	5,2
Arritmia fetal	1	,0
Arritmia neonatal	1	,0
Arritmia nodal	14	,4
Arritmia paroxística	1	,0
Arritmia por reperusión	1	,0
Arritmia sinusal	7	,2
Arritmia supraventricular	10	,3
Arritmia ventricular	15	,5
Asistolia ventricular	3	,1
Bloqueo auriculoventricular	152	4,7
Bloqueo auriculoventricular completo	147	4,6
Bloqueo auriculoventricular primer grado	29	,9
Bloqueo auriculoventricular segundo grado	59	1,8
Bloqueo bifascicular	1	,0

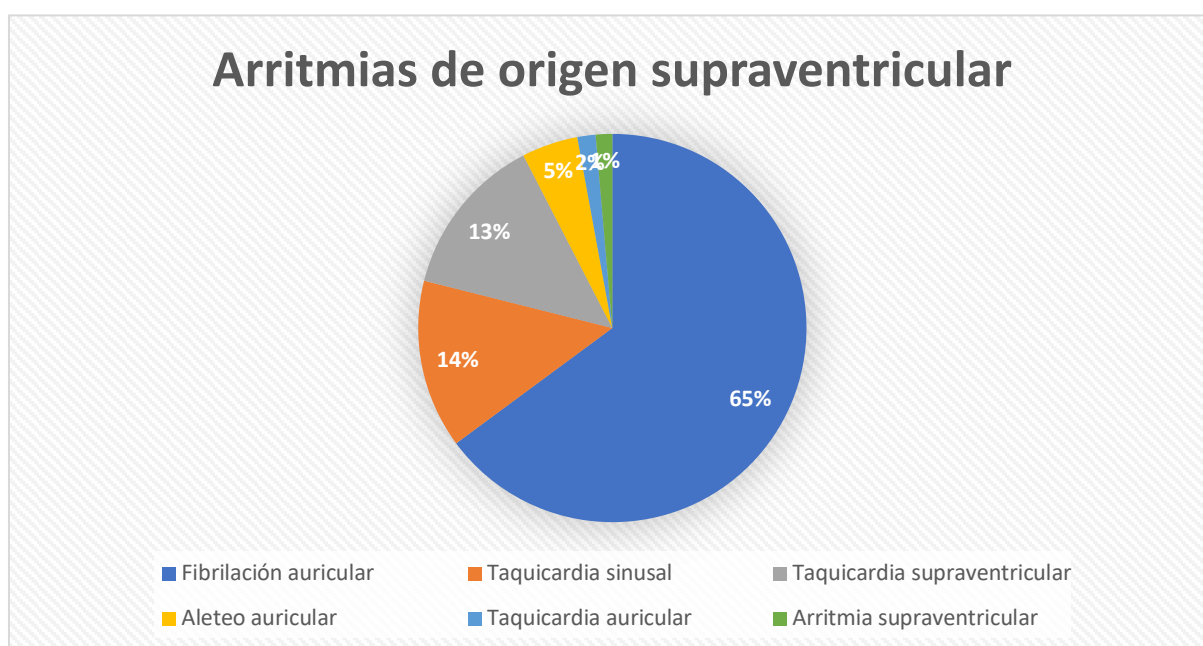
Bloqueo de rama	7	,2
Bloqueo de rama derecha	17	,5
Bloqueo de rama izquierda	15	,5
Bloqueo sinoauricular	11	,3
Bloqueo trifascicular	1	,0
Bradiarritmia	29	,9
Bradicardia	103	3,2
Bradicardia sinusal	100	3,1
Disfunción del nódulo sinusal	16	,5
Disociación auriculoventricular	1	,0
Extrasístoles	64	2,0
Extrasístoles supraventriculares	18	,6
Extrasístoles ventriculares	35	1,1
Fibrilación auricular	471	14,7
Fibrilación cardíaca	5	,2
Fibrilación ventricular	67	2,1
Muerte cardíaca súbita	4	,1
Muerte súbita	1	,0
Parada cardíaca	40	1,2
Parada cardiorrespiratoria	37	1,2
Parada sinusal	16	,5
Ritmo idioventricular	2	,1
Ritmo nodal	24	,7
Síndrome de Brugada	5	,2
Síndrome de QT largo	86	2,7
Síndrome de Stokes-Adams	3	,1
Síndrome de Wolff-Parkinson-White	2	,1
Taquiarritmia	24	,7
Taquiarritmia supraventricular	2	,1
Taquiarritmia ventricular	5	,2
Taquicardia	42	1,3
Taquicardia auricular	11	,3
Taquicardia paroxística	1	,0
Taquicardia sinusal	102	3,2
Taquicardia supraventricular	96	3,0
Taquicardia ventricular	111	3,5
Torsade de pointes	68	2,1
Trastorno de conducción	4	,1
Total	2293	100,0

Figura 15. Distribución de las arritmias.



En el grupo de los ritmos de origen supraventricular, la fibrilación auricular (FA) figura en primer lugar con 471 registros (14,7% del total), siendo la más numerosa de todas las arritmias recogidas. Además, del resto de arritmias originadas por encima de los ventrículos (supraventriculares), la taquicardia supraventricular ha sido hallada en 98 ocasiones (3,1%) y el flutter o aleteo auricular en 34 (1,1%) (Figura 16).

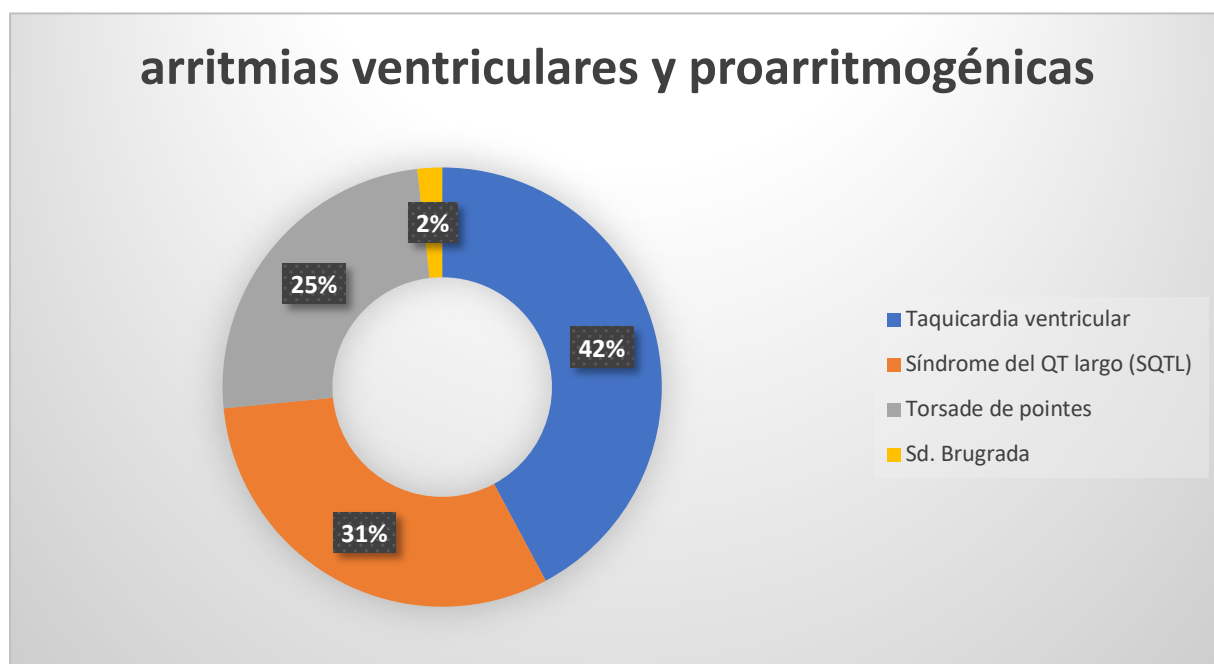
Figura 16. Arritmias de origen supraventricular.



Por el contrario, el ritmo más frecuente notificado de origen ventricular es la taquicardia ventricular en 116 ocasiones (3,7% del total). Dentro de los ritmos

proarritmogénicos, el síndrome del QT largo (SQTL) ha sido registrado en 86 ocasiones (2,7%), la arritmia torcida de puntas en 68 (2,1%), el síndrome de Brugada en 5 (0,2%). En total, estos ritmos han sido notificados en 159 ocasiones (5% del total) (Figura 17).

Figura 17. Arritmias de origen ventricular.



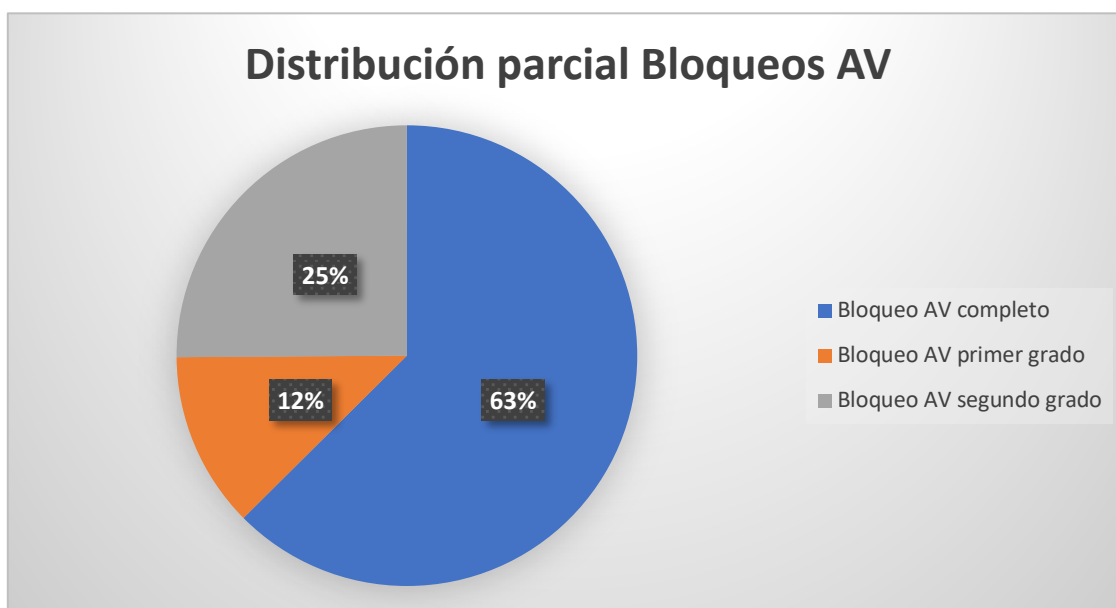
En relación a los ritmos de baja frecuencia, los diferentes bloqueos auriculoventriculares (BAV) de tercer grado o completos han sido hallados en 147 ocasiones (4,6%), los de segundo grado en 59 (1,8%) y los de primer grado en 29 (0,9%).

No se especifica, dentro de los bloqueos de segundo grado, los que lo son de tipo 1 o de tipo 2 (Figura 18).

Dentro de los propios ritmos mortales, se ha hallado la fibrilación ventricular en 74 ocasiones (2,3%), la actividad eléctrica sin pulso en 6 (0,2%) y la asistolia en 3(0,1%).

A pesar de no ser conceptos de arritmias como tales, la muerte súbita ha sido reflejada en 5 ocasiones (0,1%) y la parada cardíaca en 77 (2,4%).

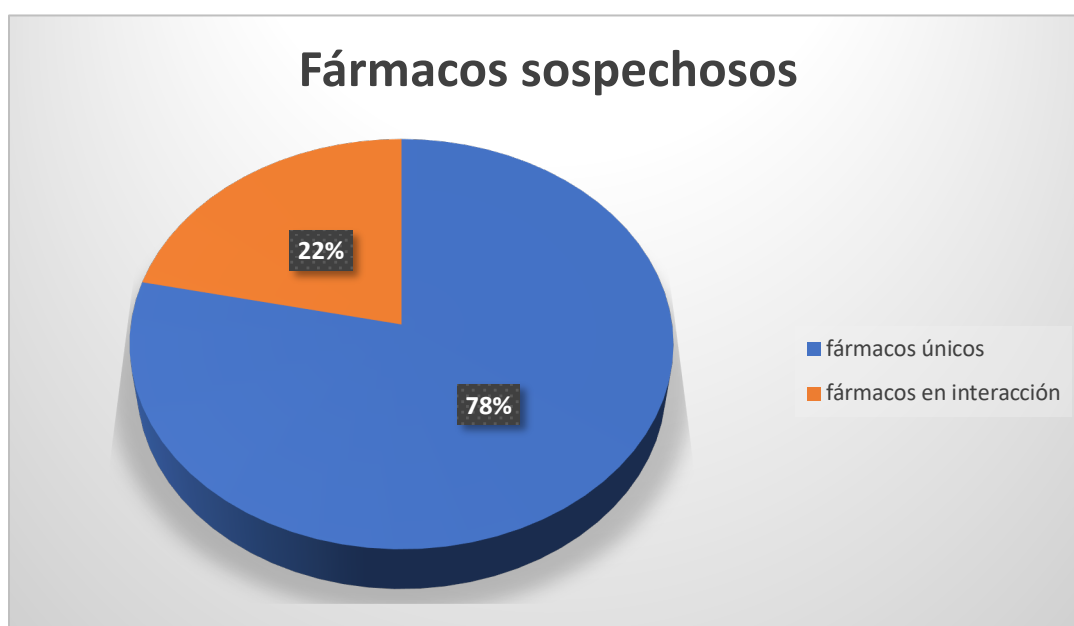
Figura 18. Distribución de los Bloqueos Auriculoventriculares.



6.9. Fármacos sospechosos

Se analizaron cuales de los 3211 fármacos remitidos en las notificaciones espontáneas incluidos en el estudio que cumplían criterios para nuestro estudio, fueron catalogados como realmente sospechosos: 2517 de todos ellos lo fueron de manera única (78,4%) y 694 fueron categorizados como fármacos en interacción con otros fármacos (21,6%) (Figura 19).

Figura 19. Fármacos Sospechosos.



6.10. Implicación por grupos de la Clasificación ATC

El grupo C, grupo Cardiovascular, está representado en 935 ocasiones con el mayor porcentaje de todos los grupos (29,1%). El grupo N, correspondiente al grupo del Sistema Nervioso, está presente con 533 fármacos, representando por el 16,6%.

El grupo de los Agentes Antiinfecciosos para uso sistémico, grupo J, consta con 414 fármacos (12,9%). El cuarto grupo en frecuencia está representado por 326 fármacos, con un 10,2% del total de fármacos analizados: el grupo L, correspondiente a Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores.

Tabla XVI. Clasificación ATC.

grupo ATC	órgano	número	porcentaje
C	Cardiovascular	935	29,1
N	Nervioso	533	16,6
J	Antiinfecciosos	414	12,9
L	Antineoplásicos e Inmunomoduladores	326	10,2
S	Sentidos	188	5,9
R	Respiratorio	160	5
A	Digestivo/metabolismo	153	4,8
M	Musculoesquelético	93	2,9
B	Sangre	78	2,4
G	Genitourinario y hormonas sexuales	71	2,2
P	Antiparasitarios	60	1,9
H	Hormonas	56	1,7
D	Dermatológicos	51	1,6
V	Varios	42	1,3
X	desconocidos	51	1,6
	total	3211	100

Tras los cuatro grandes grupos más frecuentemente utilizados, que abarcan tan solo ellos el 68% de todos los fármacos analizados, se sitúan otros tres grupos como segundo bloque en frecuencia. Los fármacos utilizados para los Órganos de los Sentidos, Grupo S, con 188 fármacos, alcanzan el 5,9%, los pertenecientes al grupo

R, Sistema Respiratorio, fueron 160 (5%) y el grupo A perteneciente al Aparato Digestivo, con 153 fármacos representan el 4,8%.

El resto de los grupos de la clasificación ATC constan con menos de 100 fármacos implicados por grupo: los fármacos pertenecientes al Grupo M del Sistema Musculoesquelético, constan con 93 fármacos (2,9%), el Grupo B de la Sangre y Órganos hematopoyéticos con 78 fármacos (2,4%) y el Grupo G, del Aparato Genitourinario y Hormonas Sexuales con 71 (2,2%).

Con un porcentaje de fármacos implicados por debajo del 2% hemos hallado el Grupo P de Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes, con 60 fármacos (1,9%), el grupo H de Preparados Hormonales Sistémicos excluidas hormonas sexuales con 56 (1,7%), el grupo D de Medicamentos dermatológicos con 51 (1,6%) y el Grupo de miscelánea V que engloba a otros fármacos no clasificados en las anteriores, con 42 fármacos (1,3%).

6.11. Principios activos notificados como sospechosos

Los fármacos más frecuentemente notificados en la base de datos sospechosos de haber generado arritmias malignas se detallan en la Tabla XVII, con un punto de corte de notificación superior a 10 notificaciones.

Tabla XVII. Principios activos notificados como sospechosos de generar arritmias.

Principio activo	frecuencia	porcentaje
dexametasona	135	4,2
vacunas COVID-19	118	3,7
bisoprolol	105	3,2
digoxina	98	3,1
amiodarona	93	2,9
atenolol	68	2,2
diltiazem	64	2
azitromicina	58	1,2
carvedilol	53	1,7

hidroxicloroquina	47	1,5
levofloxacino	41	1,4
enalapril	39	1,3
espironolactona	38	1,2
flecainida	37	1,2
salbutamol	37	1,2
lopinavir ritonavir	35	1,1
cilostazol	34	1,1
moxifloxacino	31	1
timolol	30	1
ivabradina	29	0,9
ceftriaxona	27	0,3
metformina	27	0,2
verapamilo	27	0,8
fingolimod	25	0,8
citalopram	24	0,7
donecepilo	23	0,7
ibrutinib	22	0,7
ibuprofeno	20	0,7
furosemida	19	0,6
escitalopram	18	0,6
olanzapina	18	0,6
tamsulosina	18	0,6
valsartan sacubitrilo	18	0,6
propofol	17	0,5
pregabalina	16	0,5
risperidona	16	0,5
rivastigmina	16	0,5
teriparatida	16	0,5
lidocaina	15	0,5
mirtazapina	15	0,5
propanolol	15	0,5
metadona	14	0,4

mirabegron	14	0,4
quetiapina	14	0,4
bortezomib	13	0,4
epinefrina	13	0,4
nebivolol	13	0,4
omeprazol	13	0,4
sertralina	13	0,4
venlafaxina	13	0,4
adalimumab	12	0,4
lenalidomida	12	0,4
metamizol	12	0,4
valsartan	12	0,4
abiraterona acetato	11	0,3
ciprofloxacino	11	0,3
rituximab	11	0,3
dronedarona	10	0,3
etoricoxib	10	0,3
lacosamida	10	0,3
metilfenidato	10	0,3
metoclopramida	10	0,3
sotalol	10	0,3
ustekinumab	10	0,3

6.12. Principios activos según los subgrupos de la clasificación ATC

Grupo A

Dentro del Grupo A, perteneciente al tracto alimentario y metabolismo, existen diferentes subgrupos. Cabe resaltar en el seno del subgrupo A01, de Preparados Estomatológicos, se ha encontrado la hidrocortisona, como el fármaco más notificado, con 12 casos (0,4%). En el subgrupo A02, Agentes para el tratamiento de

alteraciones causadas por ácidos, figura como más frecuente el esomeprazol con 13 casos (0,4%).

El subgrupo A03 de Agentes contra padecimientos funcionales del estómago e intestino, tiene como fármaco más representativo la cinitaprida: 10 casos (0,3%). Granisetron, con 7 casos (0,2%), es el fármaco más notificado del subgrupo A04, antieméticos y antiulcerosos. El subgrupo A10 de los fármacos usados en diabetes, es el subgrupo con más casos notificados de todo el Grupo A con 38 casos, siendo el más repetido la biguanida metformina, con 27 casos (0,9%). El resto de los fármacos notificados presenta una incidencia por debajo de 7 casos cada uno (Figura 20).

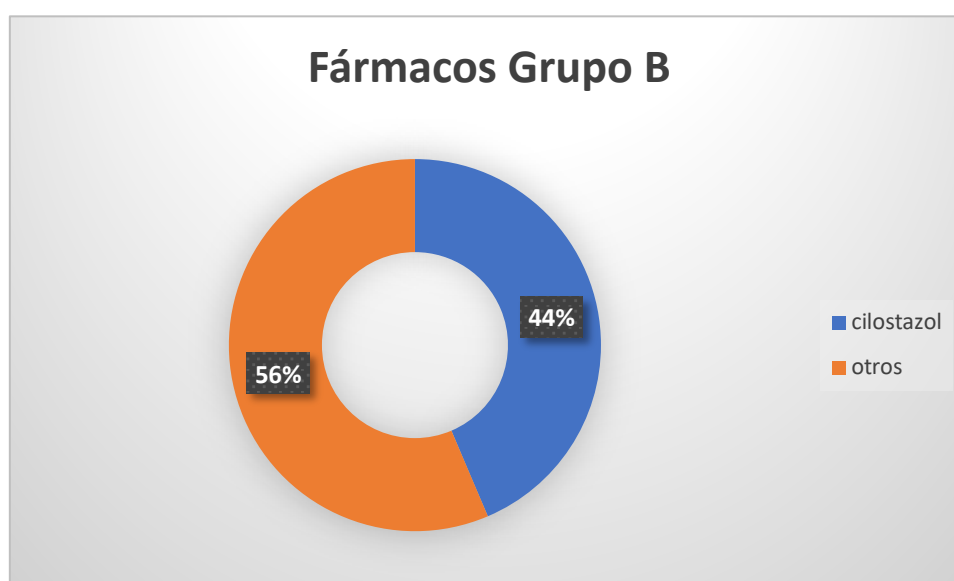
Figura 20. Fármacos Grupo A.



Grupo B

El Grupo B, de los fármacos pertenecientes a Sangre y órganos hematopoyéticos, con 78 fármacos (2,4%), a pesar de no ser un grupo frecuente notificado, tiene como mayor exponente al cilostazol, (del subgrupo B01, inhibidores de la agregación plaquetaria), con 34 notificaciones (1,1%) de total y representando casi el 50% de los fármacos pertenecientes a su propio grupo (Figura 21).

Figura 21. Fármacos Grupo B.



Grupo C

El Grupo C del Sistema cardiovascular con 935 fármacos, es el grupo más notificado con el mayor porcentaje de todos los grupos: 29,1% del total. Dentro de este grupo, el subgrupo C01 es el subgrupo más notificado, con 323 notificaciones.

Dentro del subgrupo C01 para la terapia cardíaca, la digoxina, con 98 notificaciones (3,1%) del total, figura como el fármaco más frecuentemente comunicado. La amiodarona, antiarrítmico de clase III, figura en segundo lugar con 93 notificaciones (2,9%). Flecainida, antiarrítmico de clase IC, está representado en 37 ocasiones (1,2%). La ivabradina, con 29 casos (0,9%) y dronedarona con 10 (0,3%), son los siguientes fármacos de este subgrupo más notificados.

Otro de los subgrupos, el subgrupo C03 perteneciente a los fármacos diuréticos, tiene como fármaco más notificados a la espironolactona, diurético ahorrador de potasio, figura con 38 casos (1,2%) y la furosemida, diurético de asa, con 19 (0,6%).

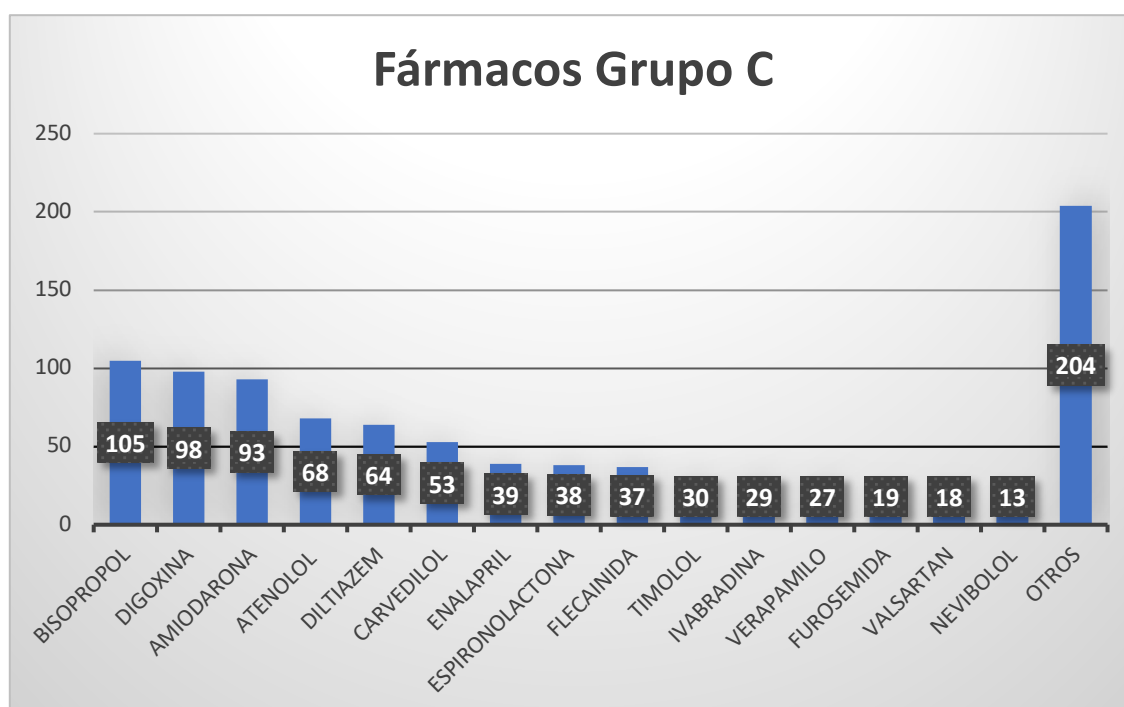
Por otra parte, el subgrupo C07 de los betabloqueantes, tiene como máximo exponente al bisoprolol, betabloqueante selectivo, con 105 casos (3,3%). El Atenolol con 39 (1,2%) clasificado como C07AB03, 27 (0,8%) clasificado como C07AB11 y 2 como C07CB03 está notificado en su totalidad vía oral o parenteral, solo en combinación, en 68 casos. Carvedilol figura en tercer lugar, con 53 notificaciones

(1,7%). Timolol es hallado con 30 notificaciones (1%), propanolol con 15 (0,5%) y nevigolol con 13 (0,4%).

Dentro dell subgrupo C08 (bloqueantes del calcio) los fármacos bloqueantes del calcio selectivos directos se hallan como los más representativos: de ellos, diltiazem con 64 casos (2%) es el más representativo, figurando en segundo lugar verapamilo, con 27 casos (0,8% del total general).

Por último, cabe destacar enalapril como fármaco más representativo del subgrupo C09 de fármacos que actúan sobre el eje angiotensina-renina, con 39 casos (1,2%) y valsartan (en asociación con sacubitrilo) con 18 (0,6%), este último en el subgrupo de fármacos en combinación (Figura 22).

Figura 22. Fármacos Grupo C.

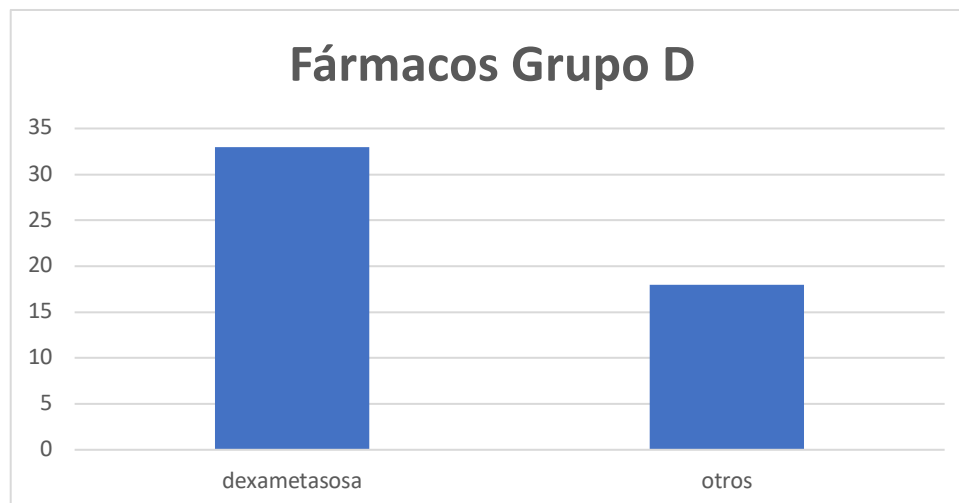


Grupo D

Los preparados dermatológicos figuran como el Grupo menos notificado, con 51 (1,6% del total). De todos los subgrupos cabe destacar el principio activo dexametasosa hallado en tres subgrupos: D07AB19 (tópicos de baja potencia), D07XB05 (corticosteroides moderadamente potentes en combinación) y D10AA03 (combinaciones para el tratamiento del acné), con 12, 11 y 11 casos respectivamente.

En total, la dexametasona ha sido notificada en 33 ocasiones en este grupo, el 64% del propio Grupo D (Figura 23).

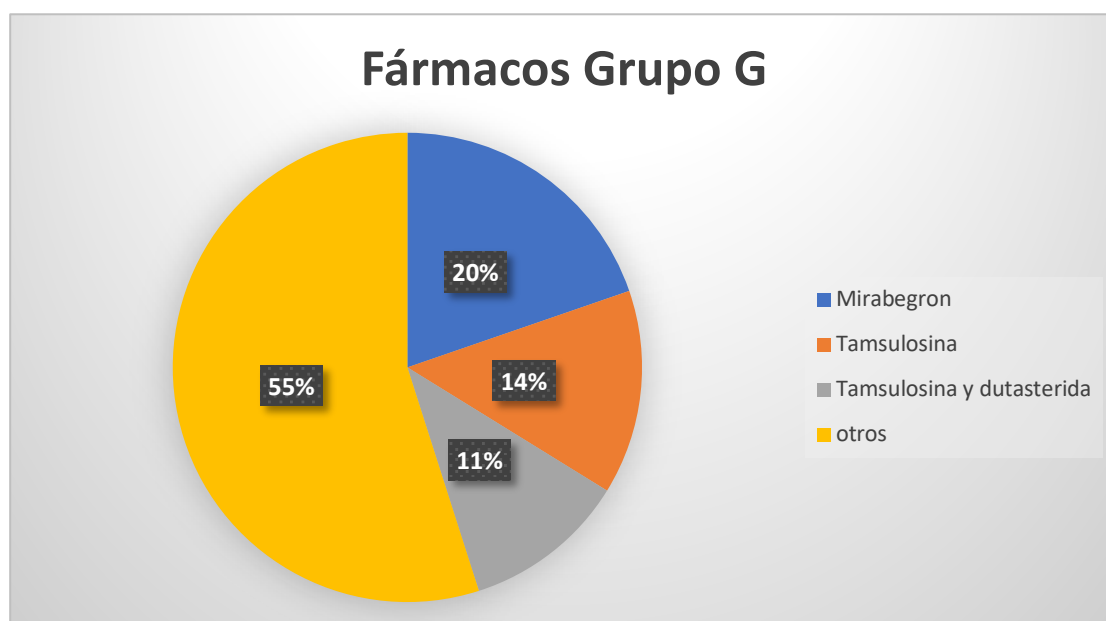
Figura 23. Fármacos Grupo D.



Grupo G

Son los fármacos del Grupo perteneciente al Sistema genitourinario y hormonas sexuales. Mirabegron, antiespasmódico urinario, figura en 14 ocasiones (0,4%). Tamsulosina, antagonista de los receptores adrenérgicos, en 10 ocasiones solo (0,3%) y hasta en 8 ocasiones asociado a dutasterida (0,2%), con un total de 18 veces (Figura 24).

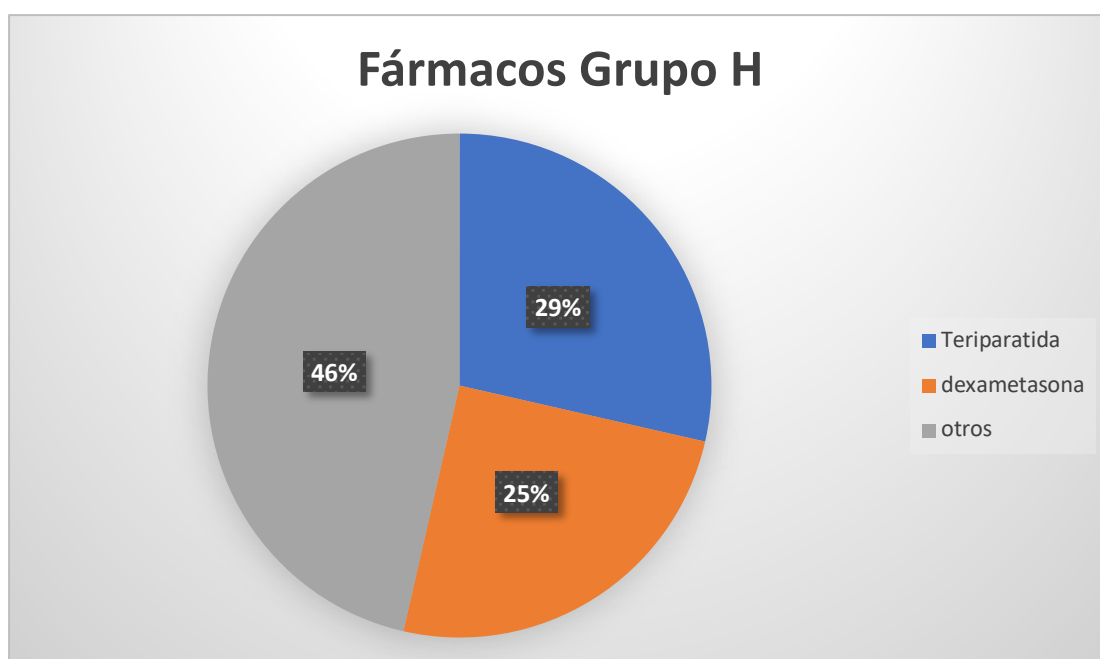
Figura 24. Fármacos Grupo G.



Grupo H

El Grupo de Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas, con 56 (1,7%), es otro de los grupos menos notificados en nuestro estudio. Teriparatida, preparado de hormona para la glándula paratiroides, consta con 16 notificaciones (0,5%) y la dexametasona, como corticoide sistémico, en 14 ocasiones (0,4%) (Figura 25).

Figura 25. Fármacos Grupo H.

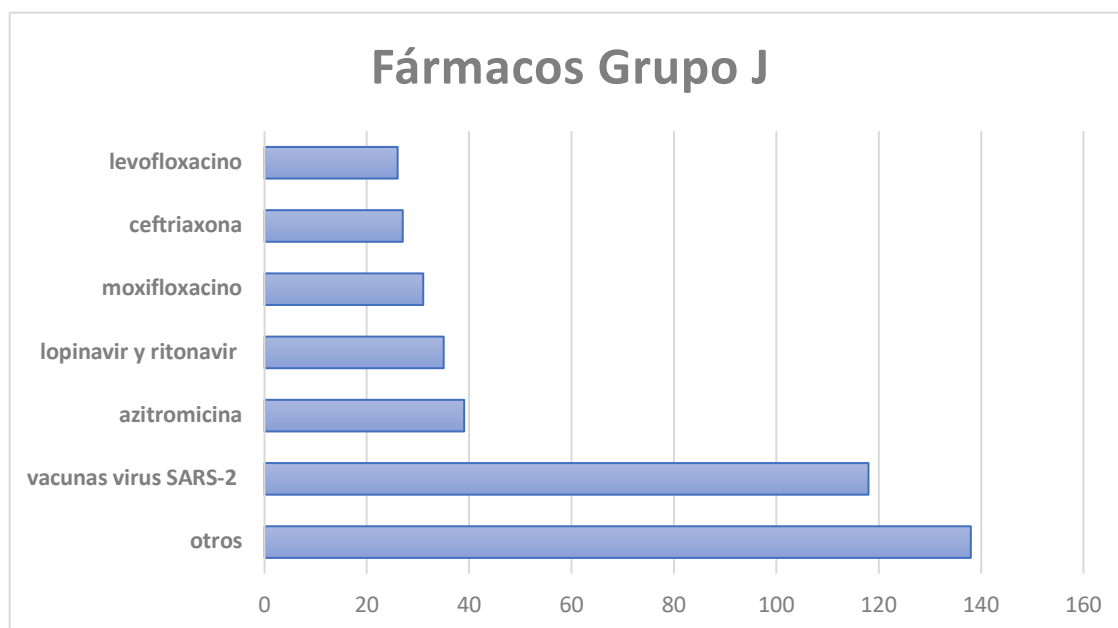


Grupo J

Los antiinfecciosos para uso sistémico, son el tercer grupo más notificado, con 414 principios activos (12,9%). De los distintos subgrupos, el J01, antibacterianos para uso sistémico, es el más representativo con 172 notificaciones. Dentro de este subgrupo, la azitromicina figura en primer lugar, con 39 casos (1,2%). Los antiretrovirales lopinavir y ritonavir han sido notificados hasta en 35 ocasiones (1,1%). La ceftriaxona, cefalosporina de tercera generación, se encuentra con 27 casos (0,8%), si bien 10 son en administración sola y 17 con distintas asociaciones. También con 26 (0,8%) figura levofloxacino, del grupo de las quinolonas. Otra de las quinolonas notificadas es moxifloxacino, con 31 hallazgos (0,9%).

Por otro lado, figuran dentro de este Grupo el subgrupo J07 referido a las vacunas y más en concreto el J07BX03 de vacunas virales, en el que están notificadas las vacunas para la prevención del virus SARS-2 causante de la pandemia COVID-19, con 118 notificaciones (3,7%), el grupo de producto farmacológicos más numeroso de todas las notificaciones (Figura 26).

Figura 26. Fármacos Grupo J.

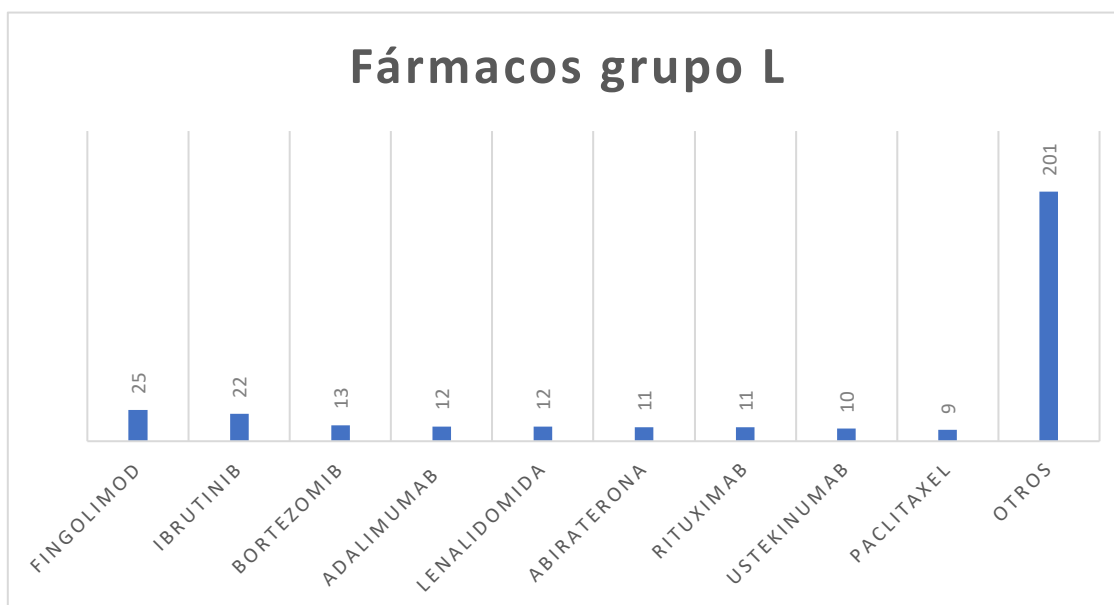


Grupo L

Los Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores son el cuarto Grupo en frecuencia, representado por 326 fármacos, con un 10,2% del total. El subgrupo L01, perteneciente a los agentes antineoplásicos, tiene como mayores exponentes notificados a ibrutinib con 22 notificaciones (0,7%), bortezomib con 13 (0,4%), rituximab con 11 (0,4%) y paclitaxel con 9 (0,3%).

Abiraterona, es el fármaco del subgrupo L02 de terapia endocrina más registrado, con 11 registros hallados (0,3%). Del subgrupo L04, de los inmunosupresores, fingolimod (inmunosupresor selectivo) figura con 25 casos (0,8%), siendo el más notificado de todo el grupo L. Le siguen, dentro del mismo subgrupo L04, adalimumab y lenalidomida con 12 (0,4%) cada uno. Ustekinumab hasta en 10 ocasiones (0,3%) (Figura 27).

Figura 27. Fármacos Grupo L.



Grupo M

Dentro de los 93 principios activos clasificados en este grupo del sistema musculoesquelético, existe una distribución bastante homogénea entre todos ellos, siendo etoricoxib con 10 registros (0,3%), el de mayor frecuencia.

Grupo N

Este grupo, correspondiente al Sistema Nervioso, tiene registrados en el estudio un total de 533 fármacos, con una representación sobre el total del 16,6%. El subgrupo N01 correspondiente a otros anestésicos generales, tiene como fármaco de mayor notificación el propofol, con 17 notificaciones recogidas (0,5%). Dentro del subgrupo N02 de los analgésicos, metamizol sódico consta con 12 (0,4%).

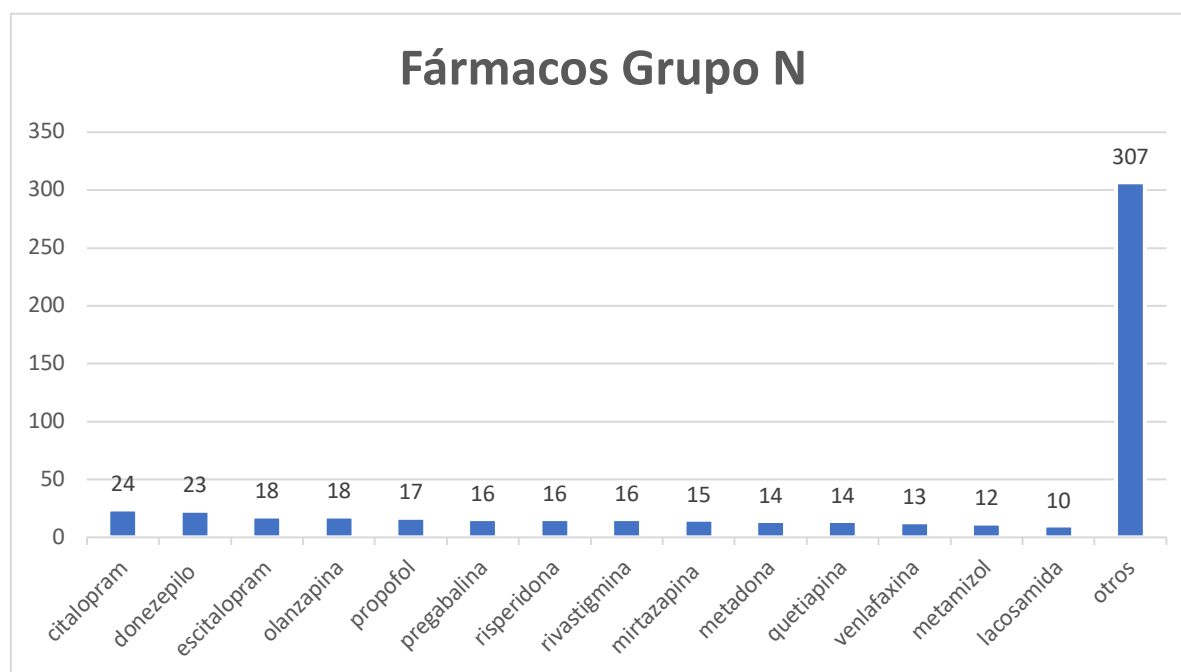
El antiepiléptico pregabalina está registrado 16 notificaciones (0,5%) en el subgrupo N03 de los antiepilépticos, mientras que lacosamida figura con 10 (0,3%), como máximos exponentes de su grupo.

Del subgrupo de los antipsicóticos (N05), olanzapina es hallado con 18 (0,6%), risperidona con 16 (0,5%) y quetiapina con 14 (0,4%) registros.

Dentro de los fármacos del subgrupo N06 (antidepresivos), citalopram es el más notificado con 24 (0,7%), seguido de escitalopram con 18 (0,6%), mirtazapina con 15 (0,5%) y venlafaxina con 13 (0,4%).

Aunque pertenecen también a este grupo, los fármacos empleados para la demencia, constan con la clasificación N06D y los mayores registros en el presente estudio son debidos a donezepilo con 23 (0,7%) y rivastigmina con 16 (0,5%), respectivamente. Por último, cabe señalar la metadona con 14 registros (0,4%), fármaco usado en la dependencia a opioides (Figura 28).

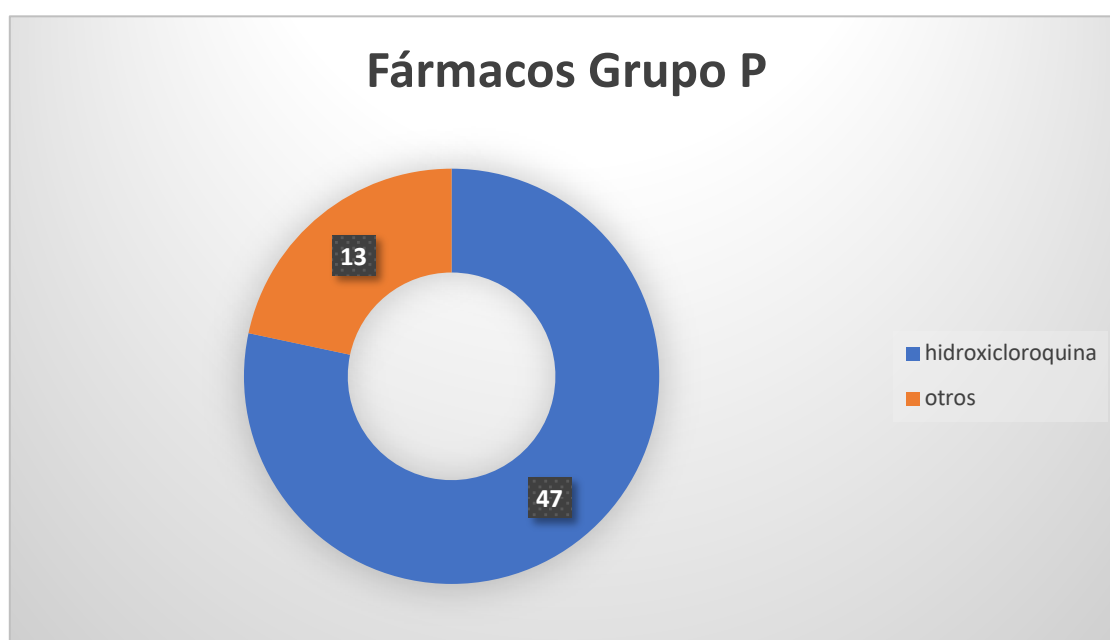
Figura 28. Fármacos Grupo N.



Grupo P

De este grupo, de productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes, con 60 fármacos y representando el 1,9% del total, figura como destacado dentro del mismo, el antipalúdico hidroxiclороquina, del subgrupo catalogado como antiprotozoarios, con 47 registros (1,5%) (Figura 29).

Figura 29. Fármacos Grupo P.



Grupo R

Con 160 registros (5% del total), la dexametasona de uso nasal del subgrupo R01, es el fármaco más frecuente, hallado en 13 ocasiones (0,4%). El subgrupo R03 es el más numeroso y representado por tres fármacos: salbutamol con 28 (0,9%) de administración inhalada y 9 intravenosa (0,3%) y bromuro de Ipratropio también con 9 (0,3%).

Grupo S

Abarcando el 5,9% del total, con 188 fármacos, al Grupo S pertenecen los fármacos usados para los órganos de los sentidos. El subgrupo S01 es el más numeroso y se han registrado varios fármacos con un porcentaje del total superior al 2%. La azitromicina de uso oftálmico es encontrado con 19 registros (0,6%), Levfloxacino oftálmico con 15 (0,5%). El subgrupo S01C, de combinación de Corticosteroides, antiinfecciosos y midriáticos, figura con timolol asociado en 17 hallazgos (0,5%). Dexametasona, tanto sola como en combinación, en 13 (0,4%) y 11 (0,3%) registros respectivamente (Figura 30).

De nuevo dexametasona vuelve a figurar en los subgrupos S02 y S03 con 13 hallazgos (0,4%) en cada uno.

Figura 30. Fármacos Grupo S.



Grupo V

A pesar de ser el Grupo menos hallado, el grupo clasificado como “varios” sin catalogación específica en ninguno de los anteriores, existen tres fármacos representativos en nuestro estudio que corresponden a medios de contraste: iomepromida con 7 (0,2%), iomeprol con 6 (0,2%), ambos medios de contraste para rayos-X de baja osmolaridad, hidrosolubles y nefrotrópicos iodados y hexafluoruro de azufre con 6 (0,2%) utilizado como medio de contraste para ultrasonido.

6.13. Relación entre fármaco y RAM

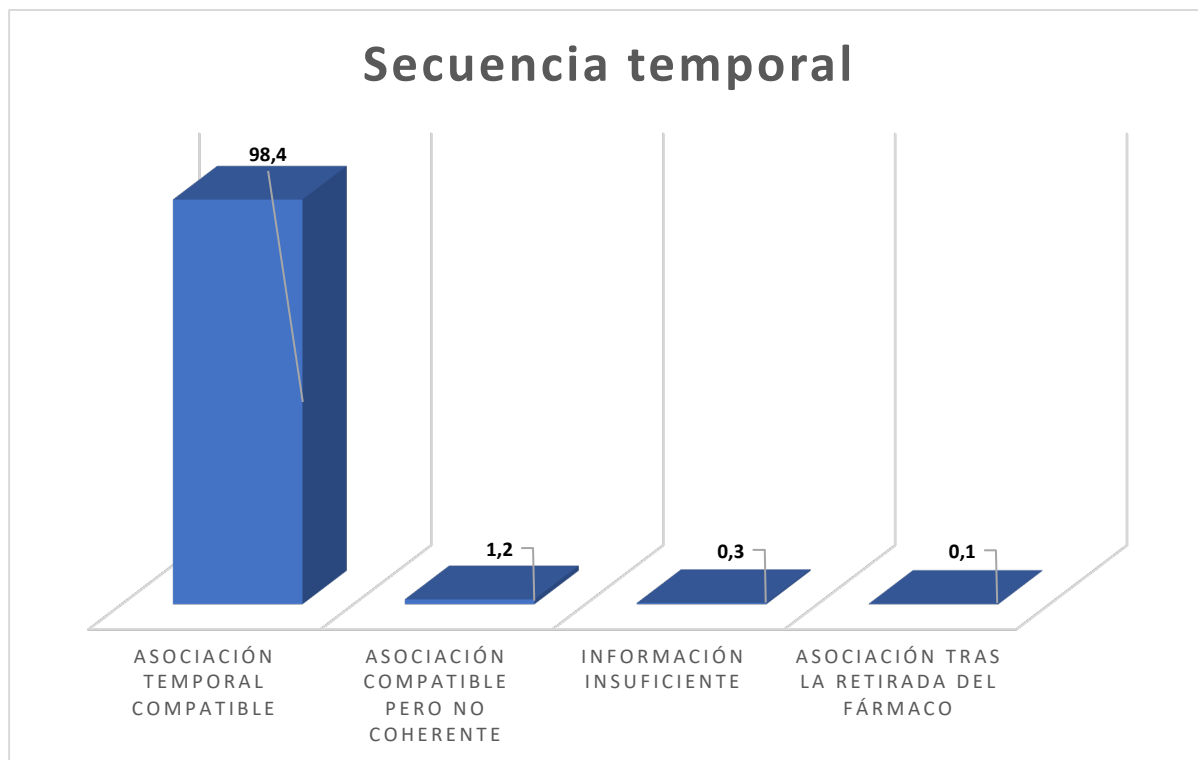
Se analizaron las 1997 notificaciones registradas. En ellas se detectaron 4076 reacciones de arritmias clasificadas según los términos PT de medDRa en relación a los diferentes fármacos. Se analizaron los resultados con los ítems siguientes: secuencia temporal, retirada, reexposición, causas alternativas y conocimiento previo de la RAM.

6.13.1. Secuencia temporal

De la asociación fármaco-RAM, 4012 (98,4%) presentaban asociación temporal compatible, 48 (1,2%) compatible pero no coherente, en 15 (0,3%) había información

insuficiente para establecer temporalidad entre el fármaco y la arritmia y tan solo una asociación entre fármaco y RAM fue tras la retirada del fármaco (Figura 31).

Figura 31. Secuencia temporal.

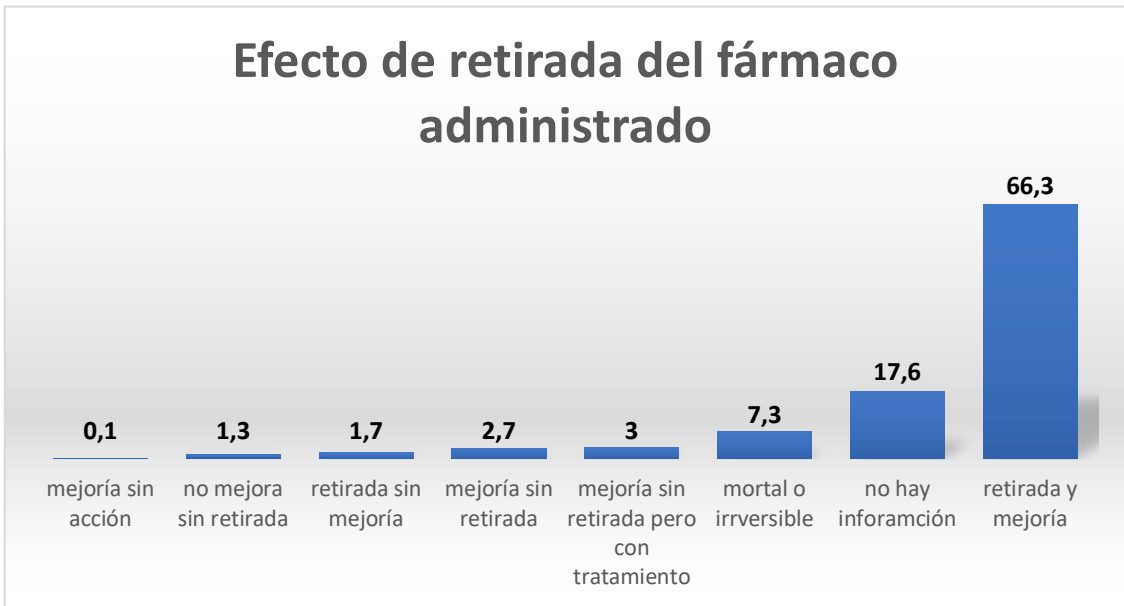


6.13.2. Efecto de retirada

De las 4076 asociaciones entre fármaco y RAM, el fármaco fue retirado y el paciente mejoró en 2.699 ocasiones (66,3%). Sin embargo, se retiró en 73 (1,7%) ocasiones y la RAM no mejoró. Por otro lado, la RAM mejoró sin retirar el fármaco en 112 ocasiones (2,7%), aunque en 54 ocasiones (1,3%), la RAM no mejoró sin retirar el fármaco.

Sin retirar el fármaco, pero administrando el tratamiento oportuno al paciente, la RAM mejoró en 120 ocasiones (3%). En 299 ocasiones la RAM fue mortal o irreversible (7,3%). La RAM mejoró, por la propia tolerancia a la misma, en 4 ocasiones (0,1). Y en 715 (17,5%) no hay información suficiente (Figura 32).

Figura 32. Efecto de retirada.



6.13.3. Efecto de reexposición

También se ha analizado el efecto de volver a administrar el fármaco al paciente que sufrió la RAM. En 3725 ocasiones (91,4%) no se volvió a reintroducir o se desconoce si este hecho se produjo. A los que sí se les volvió a administrar el fármaco de nuevo, en 46 ocasiones (1,1%) fue reexposición positiva. Este hecho no se produjo en 32 ocasiones (0,7%) y no se produjo reacción al reintroducir el fármaco.

Figura 33. Efecto de reexposición al fármaco.



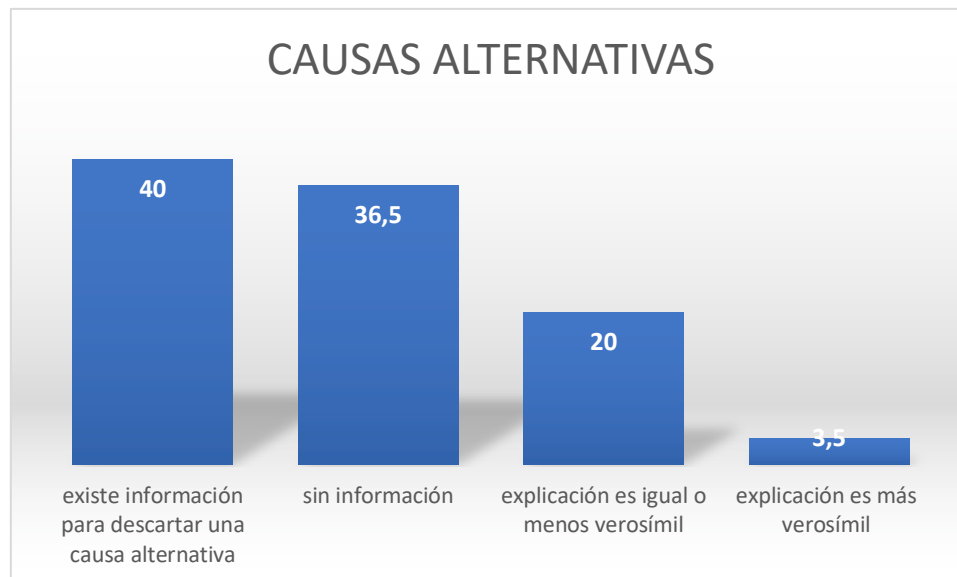
En 263, al reintroducir de nuevo el fármaco, el resultado fue mortal o irreversible (6,4%). Y en 10 casos, se produjo la misma RAM con otro fármaco de la misma familia terapéutica o de otra especialidad (0,2%) (Figura 33).

6.13.4. Causas alternativas

En 1.632 (40%) de los 4.076 fármacos analizados en la base de datos no se encuentra una explicación alternativa con los datos disponibles y en 1.487 (36,5%) no hay información suficiente en la notificación para evaluar la relación causal, aunque se pueda sospechar.

139 (3,5%) sí existe una explicación alternativa, más verosímil que la propia relación causal con el fármaco evaluado y en 818 (20%) la explicación es de una verosimilitud similar o menor a la relación entre reacción y fármaco, con la enfermedad de base o con la medicación tomada conjuntamente (Figura 34).

Figura 34. Causas alternativas.

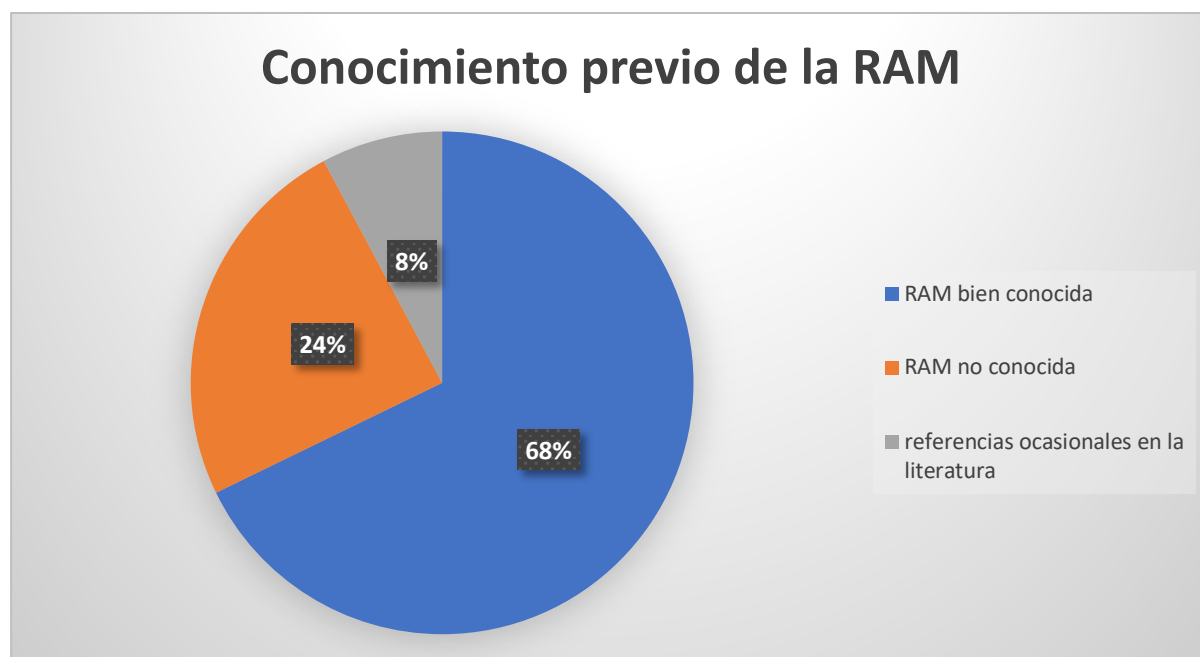


6.13.5. Conocimiento previo de la RAM

De todas las asociaciones fármaco-reacción halladas, en 2765 (67,8%), la RAM era bien conocida a partir de la ficha técnica del medicamento sospechoso, del propio perfil farmacológico, literatura de referencia y/o estudios epidemiológicos. En 994 (24,4%) no eran RAM conocidas y en 318 (7,8%) disponían de referencias

ocasionales en la literatura y sin conexión aparente y/o compatible con el mecanismo de acción del fármaco (Figura 35).

Figura 35. Conocimiento previo de la RAM.



6.14. Desenlace

Figura 36. Desenlace.



De todas las reacciones adversas a medicamentos analizadas, figuran en las notificaciones que se recuperaron sin secuelas el 66,1%. El 7% se hallaba en recuperación en el momento del análisis y el 4,9 se recuperó, pero con secuelas. Hasta en un 5% no se recuperaron y el desenlace fue fatal en el 4,1%. No está descrito el desenlace en el 12,9% (Figura 36).

6.15. Generación de alerta

Por otro lado, dentro de los 4.076 fármacos analizados, en 962 ocasiones generaron notificaciones en las que no se conocía la RAM para ese fármaco. De todas ellas, 75 principios activos generaron en 494 ocasiones 3 o más notificaciones, lo que es considerado como Signo de Alerta (Tabla XVIII).

Tabla XVIII. Fármacos que han generado “alerta”.

Principio Activo	Frecuencia
VACUNA DE ARNm FRENTE A COVID-19 (BIONTECH/PFIZER) (PROVISIONAL)	63
VACUNA RECOMBINANTE (CHADOX1-S) FRENTE A COVID-19 (ASTRAZENECA) (PROVISIONAL)	24
VALSARTAN	22
SACUBITRILO	20
RITONAVIR	14
CEFTRIAXONA	12
AZITROMICINA	11
HIDROXICLOROQUINA SULFATO	11
TERIPARATIDA	11
LOPINAVIR	10
ESPIRONOLACTONA	9
RANOLAZINA	9
CARVEDILOL	8
DEXAMETASONA	8
IVABRADINA	8

MIRTAZAPINA	8
TAMSULOSINA HIDROCLORURO	8
VACUNA DE ARNM FRENTE A COVID-19 (MODERNA) (PROVISIONAL)	8
EVEROLIMUS	7
DUTASTERIDA	6
FINGOLIMOD	6
LEVETIRACETAM	6
METADONA	6
PARACETAMOL	6
PROPOFOL	6
SERTRALINA	6
INFLIXIMAB	5
OMEPRAZOL	5
SILODOSINA	5
USTEKINUMAB	5
BISOPROLOL	4
CINITAPRIDA	4
CLOMIPRAMINA HIDROCLORURO	4
ETANERCEPT	4
GALANTAMINA HIDROBROMURO	4
HIDROCLOROTIAZIDA	4
LEDIPASVIR	4
LOPERAMIDA	4
MEROPENEM ANHIDRO	4
METAMIZOL MAGNESICO	4
OLANZAPINA	4
OMBITASVIR	4

PARITAPREVIR	4
PREGABALINA	4
ROFLUMILAST	4
SOFOSBUVIR	4
VIRUS GRIPE A H1N1 INACTIVADO FRACCIONADO	4
AGOMELATINA	3
ALPRAZOLAM	3
ANTIGENOS SUPERFICIE VIRUS GRIPE	3
BICALUTAMIDA	3
BUPRENORFINA	3
CILOSTAZOL	3
CITALOPRAM	3
CLARITROMICINA	3
DAPTOMICINA	3
DASABUVIR	3
DULOXETINA HIDROCLORURO	3
FENTANILO CITRATO	3
FOLICO ACIDO	3
FRUCTOSA	3
HEXAFLUORURO AZUFRE	3
ISONIAZIDA	3
LINEZOLID	3
METFORMINA HIDROCLORURO	3
MIRABEGRON	3
OXALIPLATINO	3
PAZOPANIB HIDROCLORURO	3
PEMBROLIZUMAB	3

PROTEINA RECOMBINANTE DE FUSION FHBP DE NEISSERIA MENINGITIDIS DEL GRUPO B	3
PROTEINA RECOMBINANTE DE FUSION NHBA DE NEISSERIA MENINGITIDIS DEL GRUPO B	3
PROTEINA RECOMBINANTE NADA DE NEISSERIA MENINGITIDIS DEL GRUPO B	3
ROPINIROL	3
RUPATADINA FUMARATO	3
TRAZODONA HIDROCLORURO	3
VENLAFAXINA	3
VESICULAS DE LA MEMBRANA EXTERNA (OMV) DE NEISSERIA MENINGITIDIS GRUPO B (CEPA NZ98/254 MEDIDAS COMO LA CANTIDAD TOTAL DE PROTEINA QUE CONTIENE EL PORA P1.4)	3
VITAMINA B12	3

6.16. Resultados postcovid

Durante el análisis del periodo postcovid, entre el 1 de julio de 2021 al 1 de julio de 2023, se han analizado 280 notificaciones espontáneas con los mismos criterios que para el estudio principal.

Por edad se registraron 143 notificaciones en la edad adulta, 126 en mayores de 65 años, 5 en adolescentes, 5 en niños y 1 en recién nacido. En relación al sexo, 140 fueron notificadas en hombres, 137 en mujeres y en 3 no constaba el sexo.

En relación al origen del notificador, en 116 consta personal médico, 70 figura personal farmacéutico, 10 personal de enfermería y 84 usuarios. De estos últimos, 53 de origen extrahospitalario y 31 de origen desconocido.

Dentro de la clasificación del nivel HLT de medDRA®, se han hallado 312 descripciones de arritmias. De ellas, 135 de origen supraventricular, 92 NCOC, 53 de trastornos de la conducción y 32 de origen ventricular y referentes a paro cardíaco.

En el grupo de las arritmias supraventriculares se han encontrado 75 referentes a la fibrilación auricular y 15 taquicardias supraventriculares. De los 53 trastornos de la conducción, 34 han sido reportados como bloqueos auriculoventriculares. De las arritmias de origen ventricular, 11 son descritas como taquicardia ventricular y 1 como TdP.

El principio activo más frecuentemente hallado ha sido el correspondiente a una vacuna de ARN mensajero para el J07BN01, con 114 notificaciones espontáneas (36,58%), del Grupo J. De este mismo grupo, pero con un número muy inferior, se han encontrado 20 notificaciones (6,41%) referentes al principio activo de vacuna con ADN recombinante, J07BN02. la vacuna antigripal (J07BB02) ha sido hallada en 9 ocasiones (2,88%).

El bisoprolol ha sido notificado en 17 veces (5,44%) y la digoxina en 10 ocasiones (3,20%). Ambos pertenecientes al grupo C. Ibrutinib (L01EL01) del grupo L, ha sido hallado en 5 ocasiones (1,6%). El resto de principios activos tiene una distribución dispar y de escasa notificación numérica. El código ATC S01ED51 con timolol, ha sido hallado en 4 ocasiones (1,28%).

Por Grupos de la clasificación ATC, el más notificado ha sido el Grupo J con 157. El Grupo C con 66 ha sido el segundo grupo, seguido del Grupo N con 41 y el Grupo L con 28.

7. DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO), determina que las enfermedades cardiovasculares son la mayor causa de morbilidad a nivel mundial, junto con los procesos neoplásicos y las enfermedades respiratorias (1). Ante este hecho, algunos autores como Lazarou, sitúan las Reacciones Adversas a Medicamentos entre la cuarta y sexta causa de mortalidad en los Estados Unidos de América (41), si bien no está representada como una causa definida e independiente de morbilidad no transmisible, ni tampoco son numerosos los estudios en este sentido, existiendo un vacío estadístico y de conocimiento al respecto (1,4,5).

Asociado a la presencia de arritmias como reacción adversa a medicamentos, parecen estar incluidos factores de comorbilidad, polimedicación, la propia edad, así como factores farmacocinéticos y farmacodinámicos (24,26).

Por todo ello, hemos creído justificada la necesidad de realizar este estudio con el objetivo de valorar la importancia y características de las RAM que han sido causadas por fármacos y que han inducido arritmias graves que han puesto en peligro la vida de los pacientes o, incluso, han tenido resultado de muerte.

Este trabajo de investigación ha sido realizado en base a los datos registrados en la base de datos FEDRA® del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano durante un periodo de 20 años, desde el 30 de junio de 2001 a 30 de junio de 2021. Se han analizado 1997 notificaciones espontáneas sobre arritmias graves. Posteriormente se ha realizado un análisis comparativo durante un periodo comprendido entre el 1 de julio de 2021 a 1 de julio de 2023 debido a la situación excepcional de pandemia.

Entre las fortalezas de nuestro trabajo cabe reseñar el tamaño muestral de nuestros casos y el tiempo analizado, que abarca más de dos décadas. Además, están incluidos pacientes de todas las edades, sexos y CCAA de la geografía española.

Por el contrario, debemos reseñar algunas limitaciones. A pesar de haber establecido un periodo grande de recogida de datos, sigue existiendo un alto grado de infranotificación por lo que esta información no refleja completamente la realidad de lo

que está ocurriendo. Debido a esto, sin conocer los datos de consumo de los fármacos, no se puede saber la incidencia real de notificación ni de las RAM aquí descritas. Por otro lado, la base de datos del sistema de farmacovigilancia solo recoge los casos de sospechas, por lo que no es posible asegurar que el fármaco haya sido el causante de la RAM notificada.

Además, La notificación espontánea está sujeta a numerosos factores, por lo que esta no tiene por qué ser homogénea ni en el tiempo, ni para los fármacos ni para las RAM. Esto limita poder inferir la incidencia real de notificación o las RAM de nuestro estudio. Otra limitación es la falta de información ya que en muchas ocasiones no es posible acceder a todos los datos sobre el caso, más allá de lo comunicado por parte del notificador. En este sentido y como se comenta posteriormente en nuestro trabajo, también afecta la posible valoración del electrocardiograma y otros aspectos que a los que nos referiremos.

Pese a todo ello, las notificaciones espontáneas de sospechas a reacciones adversas a medicamentos, sigue siendo el mejor sistema para identificar nuevos riesgos tras la administración de medicamentos a día de hoy.

7.1. Análisis por años de notificación

El análisis de los resultados de notificaciones espontáneas de nuestro estudio presenta una tendencia creciente ascendente desde el año 2009, hasta 2013. Con tan apenas 12 casos en el año 2001, se llegaron a notificar hasta 144 en el año 2012. Esta escalada puede deberse a diversos factores: la inclusión de otros profesionales en el sistema, así como el propio usuario, o incluso debido a las propias campañas de motivación desde el SEFV-H en este sentido. Otras de las razones son las debidas al número creciente de nuevos fármacos que cada año son comercializados, por lo que también aumenta el número de RAM, el aumento de la polifarmacia, etc.

Por el contrario, observamos un leve descenso posterior a estas fechas, con un repunte entre 2015 y 2017, si bien el descenso es bruscamente ascendente de nuevo a partir del 2019: año de inicio de la pandemia COVID-19, en la que describiremos

más adelante los factores de notificación asociado a las actividades preventivas mediante las vacunas, así como a los fármacos administrados en los tratamientos.

Los datos obtenidos son similares a los encontrados para todas las RAM y efectos adversos notificados de manera general (165).

7.2. Análisis según el origen y centro del notificador

Para la realización de nuestro trabajo de investigación se analizaron notificaciones de fármacos sospechosos de haber inducido arritmias graves como RAM. Las notificaciones fueron efectuadas por 2153 notificadores, tanto profesionales sanitarios, como personal de farmacia, como de los propios usuarios. Si bien estos últimos, los usuarios, son el grupo que menos notificaciones ha realizado con apenas un 4,6%, cabe reseñar que es desde tan solo 2013 cuando han tenido capacidad de notificación, además de no estar ni obligados por normativa ni por otra parte, creemos que estuvieran habituados a ello (Directiva 2010/84/UE y Reglamento 1235/10/UE de la Comisión Europea, Anexo IV) (166,167). Para ello se dispone de la página web <https://www.notificaram.es> de la AEMPS creada al efecto, en la que figura en el apartado “**comunicación de efectos adversos**” de cada ficha técnica de cada medicamento.

Como cabría esperar, los profesionales de la categoría de medicina conforman el grueso de estas notificaciones, con más de la mitad de las mismas. Esta cifra es similar a la encontrada en los diferentes estudios analizados, con unas cifras que oscilan entre el 60 al 80%. Como segundo gran grupo con algo más de la cuarta parte, las notificaciones fueron realizadas por el personal de farmacia. Además, dentro de este segundo grupo, la inmensa mayoría fueron de origen hospitalario, lo que concuerda con el criterio de gravedad de la RAM establecido para nuestro estudio, menos detectable en la asistencia fuera del hospital. Coincidimos en este aspecto con Phansalkar y colaboradores (168), en que probablemente sea el profesional hospitalario con mayor capacidad para detectar RAM en el entorno hospitalario, por encima del personal de medicina y enfermería.

Por otro parte, nos llama la atención el grupo correspondiente al personal de enfermería que, con tan solo un 0,5% de las notificaciones, es el grupo que menos remisiones de notificaciones ha efectuado. Este llamativo hecho no lo es tanto si se tiene en cuenta que realmente, hasta ahora, no habían tenido la capacidad de prescribir fármacos, lo que podría justificar parte del porcentaje tan bajo de notificaciones, dejando esta responsabilidad al personal médico. Otras de las posibles razones son la falta de formación más específica, así como la falta de motivación y actitud personal tanto desde el ángulo personal como profesional, hecho ya destacada por Zurita y colaboradores (169)

En la misma línea y al analizar los datos según el origen desde donde se ha notificado la RAM, encontramos que el mayor número de tarjetas fueron remitidas desde el medio hospitalario, hecho que de nuevo concuerda con lo esperado al haber establecido en nuestro estudio el criterio de gravedad para el análisis. Es en este entorno precisamente donde se hallan hospitalizados los pacientes graves, tanto si el motivo ha sido la propia RAM como si esta ha sucedido una vez ingresado el paciente por otro motivo ya que suelen ser pacientes polimedicados y frecuentemente con varios problemas de salud de base, criterios ambos que favorecen las RAM, hecho que compartimos con diversos autores (24,170,171).

Quizá este punto relativo a la gravedad de las arritmias analizadas en nuestro estudio es donde pueda residir la discrepancia con van Grootheest y colaboradores (172), quienes curiosamente describen en su estudio internacional que es el farmacéutico comunitario el que notifica casi el doble que el hospitalario.

Otro hecho a tener en cuenta, aunque no afecte al resultado de nuestros datos, es que existe un bajo porcentaje de notificaciones que no especifica el profesional e incluso alguna en el que no figura dato alguno de quién ni de dónde se ha notificado, e incluso, en algunas no está recogido desde donde se ha notificado. Cabría la posibilidad de que la ausencia de este dato pudiera ser debida a las notificaciones realizadas por el usuario.

7.3. Análisis por sexo

En el análisis de los datos por sexo, no encontramos gran diferencia entre ambos: parece existir un ligero mayor porcentaje en el grupo de los hombres respecto a las mujeres. Lo que sí parece tener cierta discrepancia con algunos estudios hallados en la búsqueda de nuestro trabajo. La AEMPS refleja en sus datos una relativa mayor tasa para el sexo femenino, si bien este dato es para todas las RAM notificadas y no solo para las arritmias graves como en nuestro trabajo (165). Según Drici y colaboradores, las mujeres son más propensas a las RAM que los hombres. Incluso apunta a que dos tercios de las arritmias TdP inducidas por medicamentos, son descritos en mujeres. Esta mayor afectación propone que podría ser debida al número de medicamentos, la propia farmacología o incluso a la forma de percibir el propio evento adverso (17). Incluso algunos estudios proponen un riesgo de 1,5 a 1,7 mayor en las mujeres de sufrir RAM que los hombres (173,174).

Según este y otros autores, los estrógenos pueden favorecer la prolongación del intervalo QT, mientras que los andrógenos podrían tener el efecto contrario y disminuir la afección sobre el intervalo QT a los fármacos. Incluso algunos llegan a correlacionar una mayor respuesta al bloqueo I(Kr), componente de activación rápida de la corriente rectificadora de salida de potasio con el que comparten lugar de acción, facilitando la probabilidad de generar arritmia al prologar el intervalo QT y propiciando una mayor respuesta a los fármacos que generan arritmias (17,175–177).

Aún no siendo objeto de nuestro estudio analizar las arritmias causadas por alteraciones genéticas, el estudio de Drici parece indicar que existe más propensión en las mujeres a padecer arritmias inducida por fármacos, incluso cuando los fármacos administrados bloquean ligeramente los canales I(Kr) y escasamente prolongan el QT. Este lo hecho lo justifica en base a la escasa reserva de repolarización cardíaca (17).

A pesar de lo expuesto, debemos incidir en una de las propias limitaciones de nuestro estudio en relación a los datos de las notificaciones del sistema nacional; ya que no podemos conocer si esta es la realidad o tan solo es un hecho relativo a las notificaciones enviadas.

7.4. Análisis por edad

Como cabría esperar, la gran mayoría de las notificaciones lo han sido en mayores de 18 años y más de la mitad de todos ellos están englobados en la franja de edad de mayores de 65 años. Por el contrario, en el Informe general de la AEMPS (165), queda registrado el grupo de edad entre 18 y 65 años como el más numeroso en relación a RAM y efectos adversos con más de la mitad de los casos. En este informe se incluyen todas las sospechas y todas las patologías. La mayor notificación en edades avanzadas de fármacos sospechosos que pueden causar arritmias, podría estar justificada por diferentes particularidades como la polifarmacia o enfermedades concomitantes, en especial las cardiovasculares, sobre el resto de grupos de edades.

Por un lado, el grupo de edad más longevo, por encima de los 65 años, es aquel con mayor prevalencia de enfermedades crónicas. Este hecho conlleva una mayor alteración en los procesos de metabolización de los medicamentos, por lo que su disponibilidad está aumentada en algunas ocasiones. El deterioro progresivo fisiológico conlleva una alteración en la distribución, metabolización y eliminación de los fármacos, en especial la eliminación de los mismos. Conforme la edad del paciente es mayor, disminuye el filtrado y la función renal (incluso a partir de los 80 años la depuración renal puede ser la mitad que a los 30 años), lo que afecta directamente a la eliminación aquellos fármacos que lo hacen por esa vía.

De la misma manera ocurre con los procesos de metabolización hepática, con la distribución del fármaco al disminuir el porcentaje hídrico y aumentar el lipídico, etc. (32,65). Como describen Gutiérrez y colaboradores en su estudio (59) la fragilidad descrita para la población mayor de 65 años, se puede considerar en su conjunto como un síndrome geriátrico complejo resultado de una disminución de las reservas fisiológicas, siendo común la asociación con la polifarmacia.

El estudio publicado por Villén (58) nos lleva a considerar la necesidad de valorar, no solo el tratamiento prescrito a los pacientes, sobre todo en edades avanzadas y con varios fármacos de toma diaria, sino la relación entre las enfermedades y los fármacos a la hora de valorar las reacciones adversas a medicamentos. En dicho

estudio de corte longitudinal donde se analizaron los datos sobre una población de 114.516 personas, se observaron los patrones más frecuentes de polifarmacia en personas mayores a 65 años.

Se observaron ocho patrones de agrupación de enfermedades que requerían tratamiento farmacológico: 1º- mental, conductual, digestivo y cerebrovascular; 2º- neuropatía, autoinmune y musculoesquelética; 3º- musculoesquelética, mental, conductual, genitourinaria, digestiva y dermatológica; 4º- no específica; 5º- multisistémica; 6º- respiratoria, cardiovascular, conductual y genitourinaria; 7º- diabetes y cardiopatía isquémica; y 8º- cardíaca. Estos patrones de enfermedades, coinciden con los grupos farmacológicos encontrados en nuestro estudio como los más representativos a la hora de poder provocar arritmias graves.

Como ya hemos comentado, la involución fisiológica asociada a la edad, la competición de los fármacos por receptores y enzimas y las enfermedades de base del paciente, parecen ser factores de riesgo presentes que aumentan la probabilidad de presentar una RAM tanto generales como específica de arritmias.

Otro de los factores a tener en cuenta es la polifarmacia. El perfil del paciente mayor con enfermedades crónicas, que conlleva en muchas ocasiones a un consumo de 4 o más fármacos, supone también un problema. Ye y colaboradores (178), en un estudio multicéntrico que englobó a cinco países del entorno europeo incluido España, proponen incluso modificar el término de polifarmacia a uno más amplio que además del número en sí de fármacos administrados (más de 4 o 5 de toma diaria en el paciente), incluya la prescripción inapropiada, la selección inadecuada de medicamentos y el seguimiento inadecuado, (factores determinantes, como hemos comentado, por parte de los profesionales) , la mala adherencia (donde también participan de forma directa los profesionales sanitarios), la sobredosis o las dosis subóptimas, los efectos adversos de los medicamentos y las interacciones medicamentosas.

En una revisión de los estudios publicados desde enero de 2008 hasta diciembre de 2013, Rodrigues y colaboradores (179) analizaron cuarenta y siete estudios, con una población total de 14.624.492 adultos mayores de 60 años, sobre las interacciones fármaco-fármaco (DDI) y las reacciones adversas a los medicamentos en adultos

mayores polimedicados. En esta revisión se constató, de nuevo, que la polifarmacia es un proceso multifactorial y que los determinantes de enfermedades y la prescripción inapropiada de medicamentos, inducen a un aumento de la frecuencia y los tipos de RAM. Incluso alguno de los estudios proponía medidas preventivas para evitar estos problemas. Esta situación es muy frecuente y de ámbito mundial, no solo en nuestro país (180–182).

Es previsible, según los informes recogidos en estas últimas décadas, que, asociado al crecimiento y el envejecimiento de la población, el número total de muertes anuales pueda crecer de manera drástica en las próximas décadas. A día de hoy, existen diversos factores a tener en cuenta: el desequilibrio entre el aumento de esperanza de vida de las personas con una población más envejecida, el mayor consumo de fármacos asociado o el aumento de muertes por enfermedades no transmisibles, así como el crecimiento estimado. Todo ello conlleva hacia un gran reto a afrontar dentro del objetivo de poder reducir el número global de muertes, mejorar la salud y calidad vida de las personas (1,30).

Las personas de más edad son susceptibles de necesitar un mayor número de fármacos o medicamentos para mantener su estado de salud. Si además se añade la circunstancia del deterioro fisiológico asociado a la edad (disminución del filtrado renal, disminución de la capacidad de metabolización de los fármacos asociados, disminución de receptores, etc.), existe aún mayor posibilidad de estos eventos perjudiciales (23,29–31,183).

Una administración inapropiada de los fármacos en la población y más en concreto en la población mayor adulta (mayor de 65 años), puede tener consecuencias fatales. Estudios como el publicado por Gomes (24) reflejan la importancia de una prescripción adecuada de los medicamentos en aras de reducir las hospitalizaciones por RAM de carácter grave. Incluso, en dicho estudio, queda reflejada la amiodarona como uno de los fármacos con mayor número de RAM de carácter grave, a pesar de ser y utilizarse como antiarrítmico. Además, nuestros datos concuerdan con los publicados en diferentes estudios: las personas mayores tienen mayor probabilidad de riesgo de arritmias inducidas por fármacos (9,24).

Por todo ello, pequeños esfuerzos dirigidos a reducir las reacciones adversas causadas por medicamentos pueden contribuir a mejorar la salud y disminuir problemas de mortalidad en toda la población (1,29,30).

A pesar de ser los grupos menos recogidos en las notificaciones, nos llama la atención que, hasta en un 4%, los casos se han notificado en edades menores de 18 años. Más aún: dentro de estas edades, el grupo mayoritario es el que agrupa las edades entre 1 y 13 años. Si bien es cierto que agrupa más franja de edad que los adolescentes y recién nacidos, en su conjunto, no deja de ser preocupante ya que estamos hablando de arritmia notificadas como graves, que pueden poner en peligro la vida de la persona y en este caso, a edades tempranas. Desconocemos si existen enfermedades de base grave o si podría haber alternativas de tratamiento, pero sí insistimos de nuevo en la necesidad de tener al alcance de los profesionales herramientas adecuadas que puedan evitar estos problemas graves de salud.

7.5. Análisis por vía de administración del fármaco

Enlazando con el apartado anterior y lo expuesto sobre consumo, edad y situación de polifarmacia, no es de extrañar que la mayoría de las notificaciones lo hayan sido por medicamentos administrados por vía oral ya que es la más común y generalizada y a la que debe tenderse en todo paciente salvo que esta no pueda ser la primera opción de administración farmacológica. Además, como se ha comentado previamente, el grupo más notificado ha sido el de edades mayores que, además de presentar de media un mayor consumo de fármacos llegando incluso al concepto de polifarmacia y en relación a principios fisiológicos, tienen descendido de manera progresiva en relación a la edad el filtrado glomerular, con la consiguiente posibilidad de acúmulo del fármaco y RAM.

También nos parece lógico que la segunda vía más notificada sea la vía de administración intravenosa: esto podría ser achacable a que este sistema es el más utilizado en situaciones de urgencia y emergencia, por lo que el paciente ya se encuentra en una situación diferente a la basal y con distintos factores de riesgo asociados, en este caso por enfermedad. En relación a este hecho, los pacientes presentan una respuesta farmacodinámica y farmacocinética altamente variable

debido tanto a los cambios rápidos en la perfusión sanguínea como a los procesos y alteraciones en la función hepática y renal. Evitando los pasos de absorción más lentos de la vía oral, rectal, etc. y evitando pasos de metabolización primer paso, parece coherente pensar que puedan darse más frecuentemente RAM a pesar de ser una vía de administración menos habitual que la oral.

Si bien el resto de vías analizadas según los datos del estudio no difieren entre ellas de manera significativa, sí nos llama la atención que existe un gran número de notificaciones en las que no consta la vía de administración, casi en la misma medida que las notificadas por vía intravenosa. Este hecho nos lleva a volver a incidir en la necesidad de completar de manera adecuada las notificaciones para una adecuada interpretación de los datos.

La administración por vía oftálmica, pese a ser la de menor notificación, presenta unas características de interés en nuestro estudio: a pesar de ser una vía de administración tópica, algunos de los fármacos más frecuentemente notificados también se han utilizado por esta vía y podría existir una cierta asociación para poder generar arritmias graves, hecho que describimos posteriormente durante esta discusión.

7.6. Relación de factores de riesgo

A pesar de la rigurosidad en el análisis de los datos en los ensayos clínicos y preclínicos necesarios para el desarrollo de nuevos fármacos, es posible detectar arritmias de carácter grave notificadas como RAM que no han sido detectadas previamente. Por un lado, en los citados estudios el tiempo de administración del fármaco es necesariamente corto, mientras que durante la postcomercialización es más largo e incluso crónico. A este factor meramente temporal, se suman otros varios como son las comorbilidades de los pacientes, ausentes normalmente en dichos ensayos. Diversos procesos patológicos como la insuficiencia cardíaca al alterar el volumen de distribución de los fármacos, las hepatopatías que pueden afectar al proceso de metabolización enzimática, entre muchos otros, pueden modificar los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los mismos. Asimismo, es lógico

pensar en la imposibilidad de poder analizar las interacciones de todos los medicamentos existentes en el mercado con el fármaco sometido a estudio (184).

Además, otro de los factores a tener en cuenta es el propio declive fisiológico asociado a la edad, que puede contribuir a la posibilidad de generar situaciones de arritmia grave bien por la distribución alterada, bien por la propia disminución del aclaramiento y/o eliminación de los fármacos, sin necesidad de un proceso patológico intercurrente (54,59). Este hecho también concuerda con los grupos de edad más afectados en nuestro estudio.

Desde el punto de vista meramente farmacológico, las situaciones de polifarmacia pueden crear entornos propicios para que se generen arritmias. No únicamente la administración conjunta de fármacos que compiten por el mismo receptor, sino especialmente la coincidencia por la misma vía metabólica pueden aumentar el riesgo. Dentro de nuestro propio estudio, hemos encontrado fármacos que compiten por la misma isoenzima del citocromo P450, como es el caso de la azitromicina y la hidroxiclороquina frecuentemente utilizadas en asociación para el tratamiento de la pandemia causada por el virus del SARS-2. Incluso este hecho puede ser notable con sustancias no farmacológicas como es el caso de los pacientes que toman pomelo o zumo de pomelo y a su vez, fármacos que se metabolizan a través de ese mismo citocromo, como así están referidas en las fichas técnicas de los diversos fármacos.

La relación entre el intervalo QT y los fármacos que lo aumentan merece especial atención. Por un lado, la causa más frecuente de prolongación del intervalo QT adquirida (no congénita), son los fármacos y los medicamentos (61). Pese a ello, no todos los fármacos que pueden prolongar dicho intervalo y generar arritmias las provocan en todos los casos; de ahí la importancia de los factores de riesgo que estamos exponiendo.

Tomando como ejemplo la terfenadina, este fármaco antihistamínico H1, fue retirado por prologar el QT y constatarse la generación de arritmias TdP. Sin embargo, tras el análisis de los datos posteriores por los Servicios de Farmacovigilancia, se observó que la gran mayoría de los pacientes tomaban concomitantemente un macrólido, compitiendo ambos por el citocromo 2D6, aumentando las concentraciones plasmáticas y adquiriendo entonces potencial real arritmogénico. Sin embargo, el

clorhidrato de fexofenadina (antihistamínico H1 no sedante), un metabolito farmacológicamente activo de terfenadina, no sufre biotransformación hepática y no prolonga el QT al no competir por el mismo paso de transformación (185,186).

Todos estos factores intercurrentes son excesivamente complejos a la hora de poder ser evaluados y establecer una adecuada y correcta asociación real entre fármaco y RAM, si bien este hecho no impide el buen quehacer de los Servicios de Farmacovigilancia. Generar una señal desde notificaciones espontáneas creemos que es un método eficaz para poner en alerta y poder analizar si realmente existe asociación entre fármaco y RAM y poder así tomar las medidas necesarias: el SEFV-H, así como los sistemas establecidos en otros países y en su conjunto, son una herramienta necesaria como centinelas de nuevas RAM no detectadas.

De Ponti y colaboradores ya describieron en el año 2002 factores de riesgo asociados para que pudieran presentarse estados proarritmogénicos (además de las causas congénitas), entre los cuales se detallan los siguientes: bradicardia, cardiopatía clínicamente significativa, alteraciones iónicas (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia), deterioro de la función hepática y/o renal, tratamiento concomitante con medicamentos con posible potencial de interacción farmacocinético/farmacodinámico (175). Estos factores también son recogidos en la publicación de Morissette (177), al igual que nosotros también los hemos encontrado en nuestro estudio.

El estudio de Curtis (187) publicado con una cohorte de casi 5 millones de pacientes analizados de forma retrospectiva, detectó que al menos la quinta parte habían recibido un medicamento que prolongaba el QT. Además, la edad media de los pacientes era de 49 años y la mayoría mujeres, ambos factores de riesgo para poder generar arritmias malignas. Los fármacos más recetados coinciden con los grandes grupos de nuestro análisis: sobre todo antibióticos macrólidos y antidepresivos.

Sommer y colaboradores analizaron las RAM provocados por fármacos en relación a la polifarmacia en la enfermedad renal. La amiodarona, el citalopram y el ciprofloxacino fueron los fármacos recetados asociados a mayor riesgo de prolongar el QT: hasta el 30% de la cohorte de 200 pacientes se presentó como situación de

riesgo (188). De nuevo la edad y la polifarmacia son dos factores coincidentes, como así lo reflejan los datos de nuestro estudio.

Otro grupo poblacional especial es el descrito por Barnes y Hollands, en 2010 (45). En esta revisión analizaron los pacientes en situación crítica. En su estudio concluyen que dichos pacientes frecuentemente presentan arritmias inducidas por fármacos. Destacamos a su vez que los fármacos encontrados por ambos autores coinciden con los grupos y principios activos más frecuentes de nuestro estudio. Además, queremos resaltar, como así lo hacen ellos, la necesidad de utilizar estos hallazgos para la prevención y mejora de la prescripción de principios activos en este grupo especial, así como en todos los pacientes en general.

7.7. Análisis de las arritmias notificadas

Las arritmias de origen supraventricular, son el mayor porcentaje notificado, llegando englobar casi 4 de cada 10 arritmias graves notificadas. Sin embargo, las arritmias ventriculares/paro cardíaco engloban menos de la quinta parte de las arritmias notificadas con resultado de muerte, a pesar de ser el perfil esperado por el clínico. Ambos grupos son de carácter excesivamente heterogéneo clínicamente y el resto de las categorizadas son de carácter ambiguo ya que, por ejemplo, términos como “trastornos de la conducción” y “trastornos del ritmo NCOC” (no clasificado en otra clase), son claramente inespecíficos.

Ahondando en la clasificación de términos PT, podemos realizar un examen más profundo y exhaustivo. Para ellos hemos creado nuestra propia agrupación de las arritmias. Esta clasificación propia nos ha parecido más adecuada para nuestro estudio ya que hemos podido separar términos clínicos como “paro cardíaco, parada cardiorrespiratoria o incluso muerte súbita”, de conceptos puramente arritmogénicos ya que todos estos parámetros son situaciones clínicas, no electrocardiográficas, por lo que pueden estar generadas por diversas arritmias u otra causa no especificadas.

Además, nos hemos encontrado con problemas a la hora de la interpretación de los datos. Términos como “arritmia”, “taquiarritmia” o “taquicardia”, son términos inespecíficos que pueden englobar diferentes tipos de arritmias específicas. Lo

mismo sucede con los términos bradicardia o bradiarritmia. Estos motivos anteriores nos han llevado a crear nuestra propia agrupación de términos para este trabajo.

Sí nos llama la atención que las arritmias de origen supraventricular son un grupo numeroso, abarcando casi la mitad de las notificaciones, con la arritmia completa por fibrilación auricular como máximo exponente, junto con la taquicardia supraventricular a la hora de generar arritmias graves. Este hecho coincide con nuestro estudio publicado previamente a este trabajo (161), aseverando la importancia de este grupo de arritmias. Si bien es cierto que la FA es la arritmia con mayor prevalencia en las personas llegando a cifras mayores al 17% en persona mayores de 80 años y por este hecho pueda ser la más representativa proporcionalmente, no resta valor a la importancia de que en sí misma es notificada como potencialmente arritmogénica de gravedad (189). Uno de los mecanismos a los que se hace referencia es la prolongación de las fases 2 y 3 del potencial de acción de la repolarización cardíaca y que este hecho a su vez potencia la asociación entre el intervalo QT y el riesgo de FA (190).

La FA, además de ser la arritmia con mayor prevalencia, provoca una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Es la primera causa de problemas tromboembólicos, debido a la alteración del ritmo que altera la fluidez continua y homogénea de la sangre en las cavidades cardíacas, provocando embolias a distancia una vez alcanzan el torrente circulatorio arterial, generando ictus de naturaleza isquémica con diferentes grados de secuelas, así como distintos niveles de insuficiencia cardíaca, disminuyendo la calidad de vida de las personas por uno, otro o ambos procesos simultáneamente (191,192). Por otro lado, es de interés mencionar el consiguiente gasto asociado cifrado en millones de dólares/euros y con expectativas de ser creciente en los próximos años al ser una arritmia cuya prevalencia está asociada a la edad (190).

Otro ítem que echamos en falta en las notificaciones estudiadas es la descripción de la frecuencia cardíaca asociada a la fibrilación auricular. Podríamos asumir que las notificaciones han sido realizadas en base a una frecuencia alta de la misma, pero por otro lado también podría ser debido a frecuencias cardíacas excesivamente bajas asociadas a la propia fibrilación auricular o incluso a su estado de intoxicación por digoxina como tratamiento habitual y reflejado en su ficha técnica, por lo que sería

interesante poder adjuntar en las propias notificaciones la frecuencia cardíaca, así como ya hemos comentado la posibilidad de poder adjuntar el propio electrocardiograma, o cualquier otra prueba complementaria oportuna. En este sentido son escasas las notificaciones que cuentan con la descripción de pruebas complementarias, en especial, la descripción del electrocardiograma.

Dentro de las arritmias de origen ventricular, la taquicardia ventricular es el ritmo notificado con mayor frecuencia, hecho coincidente con lo hallado en el informe de la AEMPS. También, aunque en menor medida, han sido notificados ritmos proarritmogénicos, como el Síndrome del QT largo, la arritmia torcida de puntas y el Síndrome de Brugada, coincidiendo con los estudios de Drici (17), Roden (49) o Konstantopoulou (18). Sin embargo, a pesar que son canalopatías ampliamente estudiadas y descritas, no representan un porcentaje alto en nuestros datos (87,193). Quizá este hecho pueda deberse a la dificultad previamente mencionada en relación a la adecuada interpretación del electrocardiograma por el clínico o por otra parte a que realmente tienen mayor prevalencia las arritmias inducidas por fármacos sin base genética que las que sí la tienen, tal y como creíamos a la hora de plantearnos este estudio (61,194).

Nos parece importante destacar que la mayoría de los estudios publicados en la literatura científica están enfocados a las arritmias de complejo de QRS ancho y ritmos proarritmogénicos y sin embargo los datos hallados en nuestro estudio y en los propios datos de la AEMPS, parecen indicar que los ritmos originados por encima de los ventrículos (supraventriculares) ocupan un lugar preferente a la hora de poder generar arritmias inducidas por fármacos, así como el mayor número de arritmias inducidas por fármacos sin base genética.

El alto número de arritmias de baja frecuencia notificadas con carácter grave es un dato que nos llama mucho la atención. Como hemos comentado, la mayoría de los estudios parecen reflejar que son los “ritmos rápidos” los causantes de la mayoría de las arritmias malignas, pero una vez desglosadas las de origen supraventricular de las ventriculares, nuestros datos aportan un dato curioso: los bloqueos auriculoventriculares notificados superan incluso las notificaciones de origen ventricular. Este dato aún podría ser mayor e incluso más detallado. Sin embargo, la

terminología anteriormente comentada (bradicardia, bradiarritmia, bradicardia sinusal), nos impide realmente valorar el alcance de los mismos.

Este hecho ocurre igualmente con otros términos ya que, “bloqueo de rama izquierda” o “bloqueo de rama derecha” son factores concomitantes que, por sí mismos, no generan gravedad, sino que han de ir asociados a otros ritmos o situaciones clínicas. Otro de los problemas para poder realizar un mejor análisis es que los bloqueos auriculoventriculares de segundo grado no están desglosados. Estos BAV de segundo grado pueden subdividirse en BAV de segundo grado tipo I o tipo II, siendo estos últimos los que presentan un carácter clínico de gravedad más semejante a los BAV de III grado (195).

7.8. Análisis de los fármacos y los grupos ATC sospechosos o por interacción

El análisis estadístico de los grupos terapéuticos según la clasificación ATC, de los fármacos notificados, nos ha permitido establecer el porcentaje entre los casos identificados como sospechosos únicos y los hallados en interacción en el seno de cada grupo de la clasificación.

Como cabría esperar, los fármacos identificados globalmente como sospechosos únicos son hallados en mayor frecuencia que los observados en interacción, con una relación cercana a 8/2, respectivamente.

Dentro de los propios grupos, el grupo L perteneciente a los procesos neoplásicos e inmunodeprimidos, es el grupo que presenta mayor relación hacia la posibilidad de que el fármaco notificado haya sido el sospechoso de la RAM de manera aislada sin otros fármacos concomitantes. Por el contrario, el grupo cardiovascular, presenta la mayor proporción de posible interacción. Este hecho que aparentemente podría ser contradictorio no lo es tanto si tenemos en cuenta que un enfermo con problemas cardiovasculares es frecuentemente un paciente polimedicado, con alteraciones iónicas frecuentes por dicha medicación, por lo que el riesgo de y RAM se multiplican considerablemente, sobre todo si dichos fármacos afectan al inotropismo y/o cronotropismo del corazón.

Este hecho es también analizado más adelante de manera particular con la asociación de valsartan y sacubitrilo ya que puede cobrar especial importancia con las notificaciones espontáneas no conocidas halladas en nuestro estudio.

Según Wang (9), en un reciente estudio sobre 11754 pacientes publicado en mayo de 2023, parece existir suficiente evidencia sobre el uso de fármacos antiarrítmicos que, administrados en asociación con otro fármacos, tienen mayor probabilidad de inducir arritmias, como amiodarona y sofosbuvir (antiviral inhibidor nucleótido de la polimerasa, de uso para el tratamiento de la hepatitis C), así como otros analizados en monoterapia, a pesar de que, en todos ellos, su indicación primaria es precisamente para tratar y no para generar arritmias: flecainida en trastornos de la conducción, propafenona en trastornos de la frecuencia y el ritmo, dofetilida en arritmias supraventriculares e ibutilida en arritmias ventriculares (todos ellos hallados en nuestro estudio).

Tan solo en el grupo P, perteneciente a los fármacos antiparasitarios, presenta una semejanza de proporción, así como los fármacos descritos como no clasificados/otros. Un análisis más detallado de los fármacos pertenecientes al grupo P, con la cloroquina/hidroxicloroquina como el fármaco más notificado, parece coincidir con los meses de tratamiento de la pandemia COVID-19. Además y corroborando este hecho, el grupo J, de los fármacos antiinfecciosos de uso general, tiene una relación de fármacos únicos respecto a interacciones menor de lo esperado.

Con un nuevo análisis de fechas de la base de datos, parece plausible establecer una relación entre estos dos hechos: la azitromicina fue el antiinfeccioso más usado junto a la cloroquina/hidroxicloroquina en el tratamiento de los pacientes graves infectados por el SARS-2. Si además añadimos el hecho de la comorbilidad e incluso polimedicación de estos pacientes, se suman factores para poder generar arritmias como ya hemos comentado.

7.9. Análisis de los fármacos notificados por grupos de la Clasificación ATC

De entre todos los grupos analizados, los grupos más numerosos han sido los pertenecientes a los grupos cardiovascular, sistema nervioso, agentes antiinfecciosos y agentes antineoplásicos e Inmunomoduladores. Entre todos ellos abarcan casi el 70% de los fármacos que son sospechosos de provocar arritmias graves como RAM.

Analizando de nuevo el estudio de Drici (17) los datos hallados en nuestro estudio son similares con los publicados ya en 2001: los grupos farmacológicos encontrados en su estudio y análisis de las RAM asociadas al género a la hora de inducir arritmias por prolongación del QT implican a los medicamentos utilizados como antiarrítmicos, aparato digestivo, antipsicóticos, antihistamínicos y antibacterianos.

En otro de los estudios recientes, Khan y colaboradores (196) analizando una cohorte en esta ocasión de 400 pacientes hospitalizados, encuentran resultados similares a los nuestros en cuanto a grupos de fármacos: antiarrítmicos, antidepresivos, antipsicóticos, antiinfecciosos y antihistamínicos. Además, la mayoría de ellos tomaba más de 8 fármacos diferentes al día y al 75% se le administraba al menos un fármaco que prolongaba el QT.

En el estudio de Armahizer y colaboradores, incluyen los antiarrítmicos de clase Ia y III, los antibióticos, los antidepresivos tricíclicos, los antihistamínicos, los antipsicóticos típicos y atípicos, los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina y los antieméticos como grupos más frecuentes (197), datos que, como los anteriores, vemos reflejados en nuestros datos.

En otro estudio publicado por Risgaard y colaboradores, en este caso sobre la muerte súbita cardíaca, se analizó una cohorte de 1363 pacientes en Dinamarca. En ella se identificaron diversos grupos de fármacos como causa de arritmia generadora de MSC. Los analgésicos, antihipertensivos y antibióticos fueron los tres grupos más numerosos como causa posible, con más del 58% de los casos analizados, superando a los casos de MSC explicada por causa no farmacológica. Además, este estudio analiza la secuencia temporal entre la administración del fármaco y la

aparición de arritmias, observando una relación estadísticamente significativa dentro de los últimos 90 días de administración de los fármacos (6).

Si retrocedemos aún más en el tiempo, Pratt y Moyé en 1995 (198) ya analizaron con detenimiento estudios importantes como el Cardiac Arrhythmia Suppression Trial y el Survival With ORal d-sotalol realizados en 1986 y 1992 en distintas fases. En su artículo original de revisión de dichos estudios, concluyeron que los fármacos antiarrítmicos podían matar en lugar de curar a los pacientes con riesgo de muerte súbita cardíaca, lo que limitó el uso indiscriminado de fármacos antiarrítmicos para la prevención de arritmias que se venía practicando hasta la fecha. Incluso abogaban ya en esos años por un uso “personalizado” de la prescripción de fármacos antiarrítmicos. Este hecho fue ratificado también en la publicación efectuada por Camm y colaboradores (10).

Además, en nuestro estudio casi en la totalidad de los fármacos analizados como sospechosos de generar arritmias graves presentaban una secuencia temporal compatible con la misma, lo que confiere gran fiabilidad en la relación de causalidad a los datos analizados.

En la misma línea de afianzar y fortalecer la validez de los datos analizados, en casi la mitad de los mismos no es posible imputar la relación fármaco-arritmia a otras causas alternativas distintas a la notificada como sospechosa, lo que, unido a una secuencia temporal compatible, fortalece aún más la validez de la interpretación de los datos. Tan solo en una muy pequeña parte de los datos, inferior al 4%, esta asociación puede ser descrita de manera más verosímil por causas alternativas.

Otro dato que nos llama la atención y sobre el que de nuevo hacemos referencia, es que, en más de dos tercios de las notificaciones, la reacción adversa notificada era conocida y, a pesar de ello, se pautó al paciente. Este hecho, llamativo desde nuestro punto de vista, no es posible analizarlo en profundidad desde los datos extraídos de la base analizada.

De hecho, son múltiples los factores que pueden influir a la hora de administrar un fármaco cuya RAM está descrita y publicada, pudiendo ser origen de trabajos ulteriores: la necesidad de administrar ese fármaco ante la ausencia de otra

alternativa, ausencia de conocimiento de la RAM por situación de estrés laboral o incluso despiste del médico prescriptor entre otros, todos ellos factores que exceden los límites de nuestro estudio (199).

7.9.1. Fármacos más frecuentemente notificados

Si bien vamos a analizar los principios activos dentro de cada grupo de la clasificación ATC, nos parece relevante hacer hincapié en algunos aspectos de los fármacos más comúnmente notificados.

El principio activo más notificado, en su totalidad, es la dexametasona. Curiosamente la dexametasona no pertenece, en sí mismo, a ninguno de los grandes grupos más notificados, sin embargo, es un principio activo frecuentemente asociado a otros, por lo que es ahí donde quizá reside la razón del elevado número de notificaciones y no por sí mismo. Tras realizar un análisis más en profundidad, hemos hallado que se encuentra como sospechosa en diferentes y muy diversos grupos de la clasificación ATC. Este principio activo tiene demostrada la interacción con el inductor enzimático CYP3A4, específicamente con fármacos como glucósidos cardíacos, cloroquina/hidroxiclороquina y puede alterar la excreción de potasio. Estos hechos nos hacen pensar que su notificación se relaciona más con la interacción con otros fármacos que por sí misma, aunque para descartarlo sería necesario realizar estudios más selectivos.

El segundo principio activo más frecuentemente notificado ha sido la vacuna ARNm para la pandemia COVID-19. Si bien este hecho está recogido en la base de datos analizada, queda reflejado como “carácter provisional” en la base de datos, por lo que es necesario esperar a los resultados definitivos que aún no están disponibles según la propia AEMPS: “no se pueden considerar reacciones adversas debidas a la vacuna hasta que no se confirme una relación causal con su administración”. Aún así, a pesar de que en la relación general de acontecimientos adversos notificados las arritmias figuran de manera escasa, para nuestro estudio son de gran mayor importancia.

El tercer fármaco hallado con mayor número de notificaciones es el bisoprolol, un fármaco bloqueante de los receptores beta 1 adrenérgicos, altamente selectivo. Junto

a él aparecen notificados dentro de los principios activos más frecuentes: atenolol, carvedilol e incluso el timolol, este último de uso oftálmico. Este hecho parece presentar una clara asociación con los distintos bloqueos auriculoventriculares comentados. No nos sorprende el hecho en sí mismo de que este principio activo pudiera causar arritmias ya en la ficha técnica se hace referencia a enfermedades concomitantes de hígado o el tiriodes, así como a la interacción con otros antiarrítmicos, aintinflamatorios no esteriodeos, etc. aumentando la probabilidad de presentar frecuencias bajas. Sí nos sorprende el hecho de que esté notificado con mayor frecuencia que otros fármacos de perfil antiarrítmico o que alteren la homeostasis interna.

La digoxina, cuarto principio activo más numeroso hallado en las notificaciones, es un glucósido cardiotónico perteneciente al grupo C, que es capaz de aumentar la fuerza de contracción del músculo cardíaco al inhibir específicamente la enzima adenosina trifosfatasa Na^+/K^+ dependiente. Además de su función en sí mantiene estrecha relación con factores de riesgo como la edad longeva (al disminuir el filtrado glomerular y presentar menos masa muscular), hipopotasemia o asociación a otros fármacos como los calcioantagonistas. También nos parece relevante que es uno de los fármacos más comúnmente administrado para el tratamiento de la arritmia más frecuente: la fibrilación auricular, por lo que no es de extrañar que figure como uno de los más notificados. Si bien este mismo hecho nos hace preguntarnos sobre el perfil de seguridad en su administración para determinados pacientes ya que toda la información sobre las múltiples arritmias que puede generar como RAM están perfectamente descritas en su ficha técnica. Quizá mejorando la prescripción individualizada de los principios activos en relación a los posibles factores de riesgo asociados pueda evitar gran parte de las arritmias inducidas como reacciones adversas a medicamentos.

En la relación de nuestro estudio previo (161) los fármacos identificados más frecuentemente encontrados fueron los utilizados para el tratamiento de problemas cardiovasculares; entre ellos, la digoxina y los betabloqueantes, coincidiendo con los datos hallados en el presente trabajo.

El resto de fármacos más comúnmente notificados son comentados y analizados en cada Grupo de la Clasificación ATC.

7.9.2. Fármacos pertenecientes al Grupo C

Los fármacos del grupo cardiovascular son los más frecuentemente notificados como sospechosos. Este hecho puede deberse a varias razones que describimos a continuación.

Por un lado, son fármacos de uso frecuente a nivel mundial. Las enfermedades cardiovasculares son uno de los grupos de mayor prevalencia y morbilidad en el mundo, por lo que requieren a su vez, tratamiento farmacológico para paliarlas (1).

Por otro lado, hemos encontrado otro factor en relación al grupo de edad con más notificaciones en nuestro caso, el grupo mayor de 65 años, donde concurren además diversos factores de riesgo implicados como facilitadores para poder generar RAM. La propia edad y la involución fisiológica a nivel celular y de órganos, la polifarmacia y el estado pluripatológico son factores descritos a la hora de poder presentar RAM y más en concreto, de poder generar arritmias.

Los fármacos más frecuentemente hallados en nuestro trabajo son los pertenecientes al grupo C01: curiosamente los utilizados para terapia de alteraciones de la conducción y arritmias cardíacas. Este hecho, aparentemente contradictorio, podría tener su justificación basada en diferentes argumentos.

Por un lado, tal y como se ha descrito en el apartado referente a la fisiopatología y mecanismos implicados en la generación del impulso eléctrico cardíaco y las arritmias, los fármacos descritos en este amplio grupo intervienen directamente en dicho proceso actuando sobre iones y receptores necesarios para la generación del impulso y la contractilidad cardíaca, por lo que parece lógico esperar consecuencias negativas tanto en la generación adecuada del impulso eléctrico como en la propia contractilidad de las fibras musculares en el intento de normalización del trasiego iónico de calcio, sodio, potasio, etc.

Por otro lado, este grupo de fármacos constan de manera más habitual indicados en personas de mayor edad, con diferentes enfermedades de base y que tienen prescritos otros fármacos, hecho que venimos argumentando durante el presente

trabajo como factores de riesgo para la generación de arritmias malignas, coincidiendo con lo descrito por diferentes autores (9,24,196,197).

En este sentido, desde nuestro punto de vista hemos hallado en nuestros datos la digoxina como el fármaco más frecuentemente documentado, tanto en el global de fármacos analizados, como especialmente en el cardiovascular. La indicación principal de la digoxina es la arritmia completa por fibrilación auricular, sobre todo en el contexto de insuficiencia cardíaca. Desde nuestro punto de vista y con todos factores analizados nos parece lo más lógico y esperable: el grupo de enfermedades cardiovasculares es el más numeroso a nivel mundial, la arritmia más común es la fibrilación auricular, es más frecuente por encima de los 40 años de edad y aumenta rápidamente su prevalencia por encima de los 65 años, por lo que además son personas que frecuentemente presentan más enfermedades (como la insuficiencia cardíaca) y asimismo tienen pautadas otras medicaciones (78,192). Todos ellos factores de riesgo para la generación de arritmias malignas como venimos argumentando.

Otros de los fármacos pertenecientes al grupo más notificado hallados en los datos del estudio, son la amiodarona y la flecainida. Estos fármacos de perfil antiarrítmico (clase III y clase IC, respectivamente) son usados de manera frecuente y coinciden en alargar el intervalo QT por bloquear los canales de potasio, por lo que parece lógico que puedan hallarse más RAM. Además, estos tres fármacos tienen descrita en su ficha técnica de la AEMPS la posibilidad de generar arritmias graves, sobretodo de ritmos bajos: bradicardia severa, bloqueos y paro cardíaco. Asimismo, otro factor a tener en cuenta, son las múltiples interacciones con otros fármacos (incluso entre ellos tres) que potencian la posibilidad de generar este tipo de arritmias graves. Creemos que sería adecuado, en una línea posterior de investigación a este presente estudio, realizar un análisis en profundidad de las arritmias graves asociadas potencialmente a interacciones de los fármacos de uso cardiovascular, con el objetivo de describir su implicación real y mejorar la prescripción a los pacientes.

La ivabradina (fármaco que reduce la frecuencia cardíaca actuando sobre el nodo sinusal indicado en la insuficiencia cardíaca y/o angina estable) es un fármaco también ampliamente notificado y sobre el que incluso la AEMPS realizó una serie de restricciones de uso basándose en el informe “Recomendaciones del Comité para la

Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC” (200,201). Este fármaco no solo tiene descrita la posibilidad de generar fibrilación auricular, sino de producir bloqueos cardíacos graves. De nuevo los factores de riesgo asociados son de gran relevancia (en este caso enfermedades de base como la insuficiencia cardíaca) e incluso la interacción a través del citocromo CYP3A4 con otros fármacos como los antagonistas del calcio no dihidrodipirínicos como el diltiazem y verapamilo, formalmente contraindicados para su utilización conjunta, antieméticos como la domperidona o incluso cítricos como el pomelo (13).

El grupo de los diuréticos también ha sido hallado en los datos analizados. Los dos fármacos más frecuentemente notificados son la espironolactona y la furosemida. El mecanismo por el que estos fármacos tendrían el potencial de generar arritmias malignas podría estar en relación con la alteración de los niveles de sodio, pero sobre todo de los niveles de potasio, como se ha comentado en la fisiopatología de las arritmias y figura descrito en las propias fichas técnicas de los medicamentos.

Nos llama la atención en los datos analizados en nuestro estudio las arritmias notificadas como graves o mortales asociadas al uso de los fármacos betabloqueantes, en concreto las halladas en la administración tópica. En nuestro estudio, hemos encontrado fármacos betabloqueantes de uso oftálmico (como el timolol), que han sido notificados como sospechosos de provocar arritmias graves, como así lo constataron en el estudio realizado por Özcan (202), donde describía que el uso de betabloqueantes de uso tópico oftálmico para el tratamiento del glaucoma y ningún otro fármaco frenador asociado, podía generar ritmos graves de bloqueo auriculoventricular, incluso muchos de ellos con necesidad de marcapasos cardíaco de forma permanente. Es un estudio realizado sobre 1122 pacientes que recibieron betabloqueante donde el 84,3% fueron hospitalizados con diagnóstico de bloqueo AV y se les implantó un marcapasos permanente. Dentro del propio estudio se analizaron de forma separada 13 pacientes que recibieron tratamiento exclusivo con betabloqueantes oftálmicos sin otros frenadores del ritmo cardíaco, ni tópico ni oral (el más utilizado fue el timolol, como en los datos recogidos de nuestro estudio), necesitando 11 de ellos marcapasos definitivo (84,6%). De estos datos podemos inferir la necesidad de realizar una estrecha vigilancia en los pacientes que reciben betabloqueantes, incluso de manera tópica, aún a pesar de no conocer los factores de

riesgo que pudieran estar asociados en el estudio y de estar descritos claramente en las distintas fichas técnicas de los principios activos de los betabloqueantes.

En la misma línea resulta el estudio realizado por Wang (203), en el que también analiza el uso tópico de timolol y la posibilidad de que el paciente presente bloqueo AV. En este estudio inciden en la necesidad de realizar un control de seguimiento exhaustivo de los pacientes con el objetivo de detectar a tiempo un déficit de la conducción y evitar la implantación de un marcapasos. Wang insiste en la necesidad de un seguimiento estricto de los pacientes que tiene prescrito timolol de manera crónica. En este estudio inciden en la necesidad de realizar despistaje y control de posibles anomalías cardíacas.

En otro estudio, Abbas (204) corrobora la implicación del timolol administrado tópicamente para tratar el glaucoma con la presencia de bradicardias cardíacas sintomáticas con resultado incluso de síncope. En este sentido, coincidimos con el autor en que el descenso brusco y/o mantenido de la frecuencia cardíaca puede generar un bajo gasto cardíaco que puede desembocar situaciones asociadas potencialmente graves, síncope, caídas, etc.

Esto es de especial interés en personas mayores, al tener disminuidos los receptores alfa y alterada la sensibilidad de los beta, así como disminuido el filtrado glomerular renal lo que conlleva a un aumento del tiempo de eliminación del fármaco y por consiguiente, un acúmulo del mismo excesivo en el cuerpo.

Todas estas situaciones reconocidas en la literatura médica pueden llegar a evitarse ya que, en muchos de los casos, confluyen dos características importantes: es posible haber realizado actividades de prevención y seguimiento y, por otro lado, es posible en algunos casos haber podido pautar otro fármaco o medicamento sin los efectos secundarios de bradicardia, bradicardia extrema o incluso bloqueo.

Un buen conocimiento de las indicaciones, contraindicaciones, interacciones, etc. puede mejorar la prescripción de medicamentos a los pacientes evitando estos problemas secundarios.

7.9.3. Fármacos pertenecientes al Grupo N

A pesar de que hemos encontrado muchos fármacos pertenecientes al grupo N correspondiente al Sistema Nervioso, no existen principios activos que destaquen por sí mismos en las notificaciones. Quizá esto sea debido al gran grupo de entidades nosológicas que abarcan. Sí que merecen especial atención el subgrupo de los antidepresivos y sedantes.

La prevalencia de la Depresión Mayor, alcanza una prevalencia alrededor del 5% en la población general. Esta prevalencia aumenta hasta 15 al 20 % para los pacientes con enfermedad coronaria. Además de su efecto negativo en la calidad de vida, la propia depresión se asocia con un mayor riesgo de morbilidad médica en las personas con enfermedades cardíacas, en especial tras sufrir un infarto agudo de miocardio (205,206). Los antidepresivos, en general, tienen más que constatados los posibles efectos sobre la conducción cardíaca, en especial los antidepresivos tricíclicos y los IMAO.

En el estudio realizado por Behlke durante cinco años, no parece existir una correlación directa entre la arritmia y el tiempo de toma por parte del paciente, salvo en el primer mes (207). Incluso la fluoxetina parecía que tenía una reducción del riesgo de arritmia, lo que nos llama la atención: ya en la propia ficha técnica de la fluoxetina se hace mención a las posibles alteraciones eléctricas del corazón, sobre todo si existe toma concomitante con antihistaminicos, antiarrítmicos o incluso antimicrobianos, o el paciente presenta enfermedades hepáticas o del tiroides.

Lo que sí coincide con nuestros datos es la relación entre arritmia notificada y citalopram o escitalopram, como así también lo corroboran las notificaciones analizadas emitidas desde la AEMPS. Son fármacos notificados en diversos estudios y las propias alertas generadas por la AEMPS (14,15) y que aparecen frecuentemente notificados en nuestro estudio. A pesar de esta labor de los sistemas de Farmacovigilancia, seguimos observando, a través de los datos de nuestro estudio, que se siguen notificando arritmias graves.

Además, creemos importante realizar, como venimos describiendo para cualquier tipo de fármaco, una prescripción adecuada no solo en relación al potencial de poder

prolongar el intervalo QT, sino también en la necesidad de una prescripción adecuada en base a otros factores de riesgo, como los ya descritos. En este sentido, Beach y colaboradores, realizaron un estudio de 5 años en el que concluyeron la necesidad de valorar factores de riesgo concomitantes como la edad, enfermedades y problemas cardíacos, etc. más aún que el propio fármaco psicótropo en sí, aunque también inciden en las características del mismo para el bloqueo de la corriente rectificadora retardada de potasio (I_{Kr}), alteraciones iónicas como la hipopotasemia e hipomagnesemia, o la alteración de la fase de repolarización como ya se ha descrito (208).

En relación al uso de benzodiacepinas, Zamboni y colaboradores publican en un reciente estudio la relativa seguridad del uso de benzodiacepinas a dosis altas en relación a la prolongación del QT y generación de arritmias (209).

Si bien este estudio tiene ciertas restricciones: la población a estudio que ellos mismos ven limitada respecto a la población de consumo real de estas sustancias o que no se conocía exactamente las dosis y fármacos que pudieran interferir en el análisis, emplazando a estudios posteriores.

Este amplio grupo farmacológico se ha asociado con la prolongación del intervalo QT especialmente en aquellos pacientes que padecen alguna enfermedad de base y como ya se ha expuesto, la prolongación del QT puede conllevar a generar arritmias ventriculares malignas, graves y/o letales, como la arritmia torcida de puntas. Incluso la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos,) ha emitido en el pasado advertencias sobre medicamentos (citalopram en 2011) (210) con potencial para prolongar el intervalo QT y el riesgo de generar arritmias malignas, pero más que por sí mismos, en relación a factores de riesgo asociados.

En esta línea, la FDA llegó a limitar la dosis diaria de citalopram en relación a la edad mayor de 65 años a 20 mg/día, aunque no limitó la de escitalopram por encima de 10 mg/mg, situación que sí realizaron el Sistema de Salud Canadiense y el del Reino Unido. A pesar de ello, no está clara la relación de estos fármacos con la prolongación del QT (demostrada) y la relación directa de su perfil arritmogénico (no clara).

Otros estudios como los de Biffi (211) y la secuela de su propio estudio publicada por el mismo grupo (212) dejan constancia, a través de un estudio sobre 199.569 personas mayores de 65 años, que los pacientes a los que se les había estado administrando en los últimos 14 días medicamentos antidepresivos presentaban mayor riesgo de arritmias malignas. Este estudio desarrollado entre los años 2008-2010, en 5 regiones distintas italianas, constató que los pacientes que habían estado tomando ISRS y antidepresivos atípicos, presentaban un mayor riesgo de arritmia, en especial con trazodona (antidepresivo atípico). También se observó un aumento de los casos de ictus, además de arritmias (212).

En base a los estudios publicados, no está claro que pueda establecerse una relación directa entre la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y la generación arritmias malignas que tengan repercusión clínica e incluso pudieran llegar a causar la muerte del paciente, si no coexisten otros factores como son la edad del paciente y enfermedades asociadas. Este hecho nos lleva a una situación curiosa de nuevo en la que, a pesar del establecimiento claro en el que la administración de estos fármacos por sí solos, genera un aumento en la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma de 12 derivaciones, no siempre conlleva una situación potencialmente esperable: la generación y presencia de arritmias malignas que puedan poner en peligro la vida del paciente, o incluso su muerte (213). Para que esto suceda, deben acontecer otras situaciones o factores de riesgo como la edad y/o comorbilidades el propio paciente, por lo que es de nuevo el facultativo quien debe sopesar y valorar la administración de estos fármacos en determinados pacientes, valorando la ecuación riesgo/beneficio.

Además, coincidimos con autores de estudios publicados (214–216) en la necesidad de realizar un electrocardiograma previo a la administración del fármaco, así como de monitorización del ECG, como prevención y detección de posibles problemas arritmogénicos futuros.

7.9.4. Fármacos pertenecientes al Grupo J

El Grupo J incluye los fármacos antiinfecciosos de uso sistémico. Este amplio y diverso grupo de fármacos merece una especial atención que se ve reflejada en

distintos apartados del presente trabajo. Son tres los motivos que nos llevan a recalcar este hecho.

Por un lado, las vacunas antiretrovirales comercializadas y administradas tras la declaración de la pandemia COVID-19 que son analizadas en apartado independiente por su elevado número y sus características especiales que las han hecho diferentes al resto de medicamentos administrados durante la pandemia. Entre otros hechos, hasta la fecha de redactar el presente trabajo, no existe confirmación de asociación de causalidad entre la administración de las diferentes vacunas y las sospechas de arritmias notificadas. De hecho, no figuran en la ficha técnica las arritmias con evento o reacción adversa a medicamento, por lo que es necesario esperar a la confirmación o desestimación de la posible asociación entre vacuna y arritmia.

Por otro lado, uno de los fármacos más notificado pertenecientes este grupo es la azitromicina, macrólido de uso frecuente y ampliamente conocido. La azitromicina presenta dos connotaciones que queremos destacar en nuestro análisis. El primero es que ha sido uno de los fármacos más ampliamente utilizados durante la asistencia sanitaria en situaciones de gravedad durante la pandemia COVID-19, hecho comentado también en diferentes apartados de este estudio (147). El otro hecho destacable es que previamente a la pandemia ya era conocido su perfil arritmogénico figurando ya en su ficha técnica, habiéndose notificado en numerosas ocasiones su riesgo de prolongación del intervalo QT (217,218).

Nos parece oportuno destacar publicaciones como la realizada por Russo y colaboradores en el año 2006 sobre la azitromicina y la prolongación del QT en gente mayor de 65 años (219), o Samarendra que publicaron un estudio en el año 2001 notificando la prolongación del intervalo QT en asociación con amiodarona (220). La mayoría de los estudios han hecho referencia a tratamientos concomitantes que además podían inducir arritmias, situaciones basales de riesgo por enfermedades, aunque también los hay publicados en ausencia de otros factores (221).

Otros de los fármacos de mayor incidencia notificada hallado en la base de datos son las quinolonas. Dentro de este subgrupo, los datos analizados en nuestro estudio coinciden con otros estudios que describen que ciprofloxacino presenta menor efecto sobre el intervalo QT y la generación de arritmias que, por ejemplo, el levofloxacino,

siendo este y el moxifloxacin, notificados como sospechosos en mayor número que el primero en los datos hallados en nuestro estudio (217,222–225).

Este potencial arritmogénico de estos subgrupos de perfil antimicrobiano de uso frecuente, debe tenerse en cuenta de manera especial en la prescripción de los mismos, sobre todo teniendo en cuenta los factores de riesgo ya mencionados en nuestro trabajo, con el objetivo de minimizar las probabilidades de generar arritmias malignas. En este sentido, Owens y Ambrose inciden en la relación entre el uso de fluoroquinolonas y factores de riesgo como la hipopotasemia (226).

Otro subgrupo antimicrobiano notificado son las cefalosporinas, en especial la ceftriaxona. En un estudio publicado en 2023, los autores sugieren que la administración conjunta de ceftriaxona y lansoprazol debería evitarse para disminuir la probabilidad de arritmias malignas (227). Pero más aún, nos llama mucho la atención que en la mayor base de datos disponible sobre medicaciones que prolongan el QT, la ceftriaxona figure como “bajo revisión activa para el riesgo de prolongación del QT y torsades de pointes. Todavía no se ha colocado en una de las categorías de riesgo de QT drugs en este momento” (228). Este hecho es aún más llamativo ya que la ceftriaxona no se metaboliza sistemáticamente ni sufre paso hepático como la mayoría de los fármacos analizados que pueden prolongar el intervalo QT y en varios de los casos notificados figura en administración sin otro fármaco asociado. No obstante, este hecho requiere más estudios para determinar si existe asociación real entre ceftriaxona y arritmias.

Otro de los grandes grupos notificados hallados en nuestro estudio perteneciente al Grupo J, son los antiretrovirales, en especial, Lopinavir/ritonavir. Estos fármacos antiretrovirales son inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450, por lo que pueden interactuar con fármacos que prolonguen el intervalo QT por esa vía. Lo que nos llama la atención de estos fármacos es que, además, tienen descritos bloqueos de tipo auriculoventricular de 2º o 3er grado en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente, anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes con medicamentos que prolongan el intervalo PR, pero no constan en su ficha técnica observaciones de manera explícita referente al intervalo QT. Por otro lado, el estudio publicado concluye que no encuentran aumento del intervalo QT ni de arritmias malignas al añadir Lopinavir/ritonavir (como triple terapia)

a la doble terapia de azitromicina e hidrocloroquina en el tratamiento de los pacientes con COVID.19. Este hecho nos llama la atención, sobre todo por el estado de comorbilidad de los pacientes que podrían favorecer esta grave situación proarritmogénica (229).

Creemos que nuestro análisis de los datos encontrados en relación a la prescripción de fármacos antimicrobianos, precisa un enfoque de igual importancia, tanto en la búsqueda de los máximos beneficios terapéuticos como en la disminución de las potenciales RAM.

7.9.5. Fármacos pertenecientes al Grupo L

En relación a otro de los grupos con más sospechas notificadas, el grupo N de los fármacos antineoplásicos merece también nuestra atención. Como sucede con las enfermedades cardiovasculares, los procesos neoplásicos están recogidos a nivel mundial con una alta prevalencia, por lo que son millones de personas las que reciben tratamiento, motivo por el frecuentemente son comercializados nuevos fármacos para su tratamiento. El aumento de las RAM de estos fármacos es analizado por diferentes autores.

Por un lado, es un grupo frecuente de notificación de inducir arritmias. Por otro, diversos autores como Oren (230), Graffagnino (231) o Giordano (232), ponen de manifiesto la necesidad de mejorar los estudios preclínicos de los fármacos. En este sentido, hacen referencia a la exclusión de factores de riesgo asociados en los pacientes sometidos a estudio, que, como hemos comentado en diversas partes de nuestro estudio, son fundamentales a la hora de tener en cuenta la posibilidad de que se generen arritmias y que algunos autores indican que pueden no presentarse hasta estudios de la fase IV ya avanzada.

Estos autores inciden en la necesidad de mejorar los ensayos clínicos y entre otras medidas, no excluir a pacientes cuyo perfil cardiovascular esté afectado, dado que este es uno de los factores importantes a la hora de valorar el estado proarritmogénico.

Dentro de este gran grupo de fármacos, ibrutinib fue el más hallado como notificado en nuestro estudio. La propia AEMPS emitió una nota de seguridad sobre Ibrutinib, en la que ponía sobre aviso de la posibilidad de producir arritmias cardíacas de manera más frecuentes en pacientes con un estado funcional deteriorado y/o en pacientes de edad avanzada y/o que presenten comorbilidades cardíacas (233). Un metaanálisis realizado sobre 8 ensayos clínicos aleatorios controlados que englobaban a 2580 pacientes, Ibrutinib aumentó significativamente el riesgo de fibrilación auricular con un RR de 4,69 (IC del 95 % 2,17-7,64) con evidencia de alta calidad, además de hipertensión arterial (80). De nuevo vuelve a figurar la fibrilación auricular como arritmia más frecuente yatrogénica motivada por una RAM.

En algunos estudios, como el planteado por Qiu, incluso describen un 12% de arritmias inducidas por estos fármacos (234), así como Giordiano insiste en el déficit de predetección, control y monitorización de la cardiotoxicidad durante el tratamiento con fármacos antineoplásicos (232).

7.9.6. Otros análisis de interés.

Aunque no están reflejados dentro de los cuatro grandes grupos de fármacos hallados en las notificaciones analizadas en nuestro estudio, algunos fármacos del aparato digestivo están descritos de manera frecuente con la posibilidad de generar arritmias por prolongación del intervalo QT y la generación de arritmias asociadas. A pesar de las notas emitidas por la AEMPS (12,13) respecto a la posibilidad de prolongar el intervalo QT y generar arritmias de domperidona y ondasetron, ambos fármacos los hemos hallado notificados como sospechosos en nuestro estudio. En los distintos estudios y alertas se incide, como observamos en nuestros datos, la posible interacción con otros fármacos (la domperidona por competir por el citocromo CYP3A4). Sin embargo, a pesar de encontrar en la literatura diferentes referencias sobre cisaprida, nosotros no hemos encontrado en nuestros datos gran relevancia sobre este fármaco (16,235).

Debemos reseñar en este punto que la mayoría de las publicaciones analizadas sobre la interacción de fármacos sobre el citocromo CYP3A4 y la posibilidad de generar arritmias malignas al prolongar el QT, inciden en la necesidad de ajustar las dosis adecuadas a las mínimas necesarias, así como la administración en periodos lo

más breves posibles, e incluso la limitación de alguna vía de administración como garante eficaz en la prevención de la generación de estas arritmias (12–15,201).

Otros de los fármacos hallados en nuestro estudio son el esomeprazol (isómero S del omeprazol) y el omeprazol (236). Estos inhibidores de la bomba de protones son de los más recetados a nivel mundial. Ambos, incluido el esomeprazol, son metabolizados por la vía del citocromo P450 lo que nos lleva a valorar la posibilidad de interacción con otros medicamentos para potenciar la posibilidad de generar RAM. En el estudio realizado por Khan, el omeprazol fue el fármaco más notificado en asociación a otro fármaco que había provocado arritmias (196). Curiosamente, dos de las parejas de asociación más frecuentes fueron con claritromicina y ciprofloxacino, que también prolongan el intervalo QT. La claritromicina, antimicrobiano de uso frecuente en todo el mundo, provoca una inhibición del canal de corriente rápida de potasio (I_{kr}) en el miocito. Esto, a su vez, impidiendo la salida de potasio de las células del miocardio del ventrículo, lo que prolonga de esta manera el potencial de acción transmembrana en las fibras de Purkinje. Como resultado final, se genera un retraso en la repolarización y un alargamiento del QT (21).

La metformina es el fármaco perteneciente al grupo A más comúnmente notificado. Si bien por sí misma podría no tener una relevancia especial a la hora de inducir arritmias, el paciente diabético tiene asociados muchos otros factores que sí lo hace: el tabaco, la obesidad, la hipertensión arterial, el colesterol, la polifarmacia y edad mayor (237), por lo que su administración puede haber sido realizada sobre un paciente con factores de riesgo descritos para poder inducir arritmias. Si bien a través de nuestros datos no es posible averiguarlo, también es posible que uno de sus efectos secundarios más graves, la acidosis láctica, pudiera tener que ver con la generación de arritmias.

Por otro lado y en relación a la metabolización de múltiples y muy diferentes fármacos por la vía del citocromo P450 y en concreto, como hemos ido analizando más detenidamente, por el CYP3A4, nos hace plantearnos otra reflexión en común con la anterior. A pesar de la existencia de innumerables notificaciones, documentos, alertas e incluso sistemas digitales e informáticos de fácil acceso para comprobar la potencial o real interacción de un fármaco con otros o incluso con alimentos como el pomelo, no son de uso común. Quizá, lo mismo que existen programas en los que comprobar

el poder arritmogénico de un fármaco (tampoco de uso frecuente entre los clínicos), podría analizarse la posibilidad de incluir un ítem tan implicado como son los citocromos descritos.

Especial mención requieren la asociación entre las notificaciones de arritmias graves y fármacos administrados por vía tópica oftálmica. A pesar de no ser una vía de administración notificada como frecuente, los principios activos mas comúnmente notificados son precisamente pertenecientes a los grupos más frecuentes. Fármacos con dexametasona, quinolonas, azitromicina o timolol representan más de la mitad de las notificaciones por esta vía. Actualmente, la industria farmacéutica sigue buscando mejoras para conseguir el efecto óptimo, para lo cual la concentración del principio activo puede ser elevada y además aumentan las estrategias de retención y promotores de la absorción de los fármacos, e incluso de vehiculizar de manera más óptima las sustancias activas en liposomas, micro y nanopartículas. Como es lógico pensar, las posibles RAM parecen también reflejarse en mayor número, como son las arritmias inducidas por fármacos (238). Incluso hasta un 80% de la gota instilada puede llegar a la circulación sistémica a través de la vascularización nasal, incluso con efecto mortal (239,240). Todo ello nos lleva a hacer hincapié en la necesidad de no subestimar factores como la vía de administración a la hora de sospechar una asociación entre fármacos con potencial arritmogénico y una posible RAM.

La administración conjunta de medicamentos que pueden alargar el intervalo QT, nos lleva a realizar una reflexión en base a los datos hallados y la literatura científica revisada. Un fármaco que prolongue el QT, por sí solo y en dosis adecuadas, no suele ser capaz de inducir arritmias, salvo que se administre a un paciente con factores de riesgo como los ya descritos. Por otro lado, cuando se administran tres o más fármacos con potencial arritmogénico, parece existir una clara predisposición a las arritmias (22,196).

En relación con este último hecho, los datos hallados en nuestro estudio coinciden con las múltiples y diversas publicaciones que tienen descritos y establecidos fármacos que pueden prolongar el QT. Hernández y colaboradores encontraron que los fármacos más recetados con riesgo de prolongar el intervalo QT fueron en el 80% casi a partes iguales, los antidepresivos y los antibióticos (241), dos de los grupos

encontrados en nuestro estudio. Analizando los fármacos publicados con riesgo definido, potencial o condicionado (194), también encontramos una casuística similar.

A pesar de la existencia de publicaciones y tablas accesibles, el análisis nos lleva a valorar el porqué de la administración de fármacos con poder proarritmogénico: o bien el responsable de la asistencia sanitaria del paciente no es consciente de la potencial interacción farmacológica de los fármacos administrados (el responsable último puede no ser quien haya indicado los distintos fármacos de manera inicial), o bien es necesaria la administración de los mismos, valorando el beneficio/riesgo (como por ejemplo ocurre con la azitromicina y la cloroquina/hidroxiquina en el COVID-19). En el anexo VI hemos realizado un resumen de los más de 22 fármacos de uso común comercializados en España que tienen establecido un “riesgo definido” de poder generar TdP y que hemos observado que están incluidos dentro de los grupos más frecuentes hallados en nuestro estudio (Anexo VI).

En relación a la mejora y control de los fármacos administrados en un mismo paciente, de nuevo insistimos en la necesidad de valorar herramientas al alcance de los clínicos para evitar estos problemas, como así lo describen varios autores ya en 1996 y 2011 (242,243), así como las propias alertas de la AEMPS como las relativas a escitaloram, citalopram, domperidona, ondansetron, etc (12–15).

7.10. Análisis de las Reacciones Adversas notificadas no conocidas

Otro punto a destacar de nuestro estudio, son las 962 notificaciones espontáneas de fármacos de inducir arritmias graves, no publicadas en la literatura, ni descritas por la industria farmacéutica, ni conocidas por los servicios de farmacovigilancia y que fueron generadoras de “signo de alerta”.

Este hecho nos parece de vital importancia y reafirma la necesidad de la atención continua por parte de los sistemas de farmacovigilancia. Una vez más, la notificación espontánea por parte de profesionales, empresas farmacéuticas y los propios usuarios, confirma la necesidad de la misma para detectar posibles RAM tras su

comercialización. Tras analizar nuestros datos en contraste con la bibliografía realizada en nuestra búsqueda, quedan reflejados diversos puntos a tener en cuenta.

Las vacunas utilizadas durante la pandemia del virus SARS-CoV-2, fueron las sustancias de mayor notificación. Suponen casi el 10% del total, con mayor notificación para la vacuna de ARN mensajero Biontech/Pfizer, con más del doble de notificaciones sobre la recombinante CHADOX1-S de Astra Zéneca y escasos para la vacuna de los laboratorios Moderna. Este hecho contrasta ampliamente con lo difundido por los medios de comunicación, e incluso ha llegado a generar alarma social con respecto a la validez de las propias vacunas.

Por otro lado, queremos hacer mención de otro posible factor a tener en cuenta. En base a la necesidad de poder atajar con la mayor celeridad posible la pandemia, los tiempos y fases de los procesos de elaboración análisis, investigación, fabricación y puesta en circulación para uso humano de vacunas, se vieron sustancialmente recortados. Este hecho podría haber tener relación con las posibles RAM halladas, si bien este punto necesita de estudios posteriores que lo analicen en profundidad.

Curiosamente y también dentro del perfil de las vacunas como fármacos notificados, figuran las notificaciones referentes a las vacunas para Neisseria Meningitidis del Grupo B en diferentes proteínas recombinantes de fusión y del virus gripe A H1N1 inactivado fraccionado y antígenos de superficie.

Por el contrario, figuran otros fármacos de uso común. De entre ellos, llaman la atención 22 notificaciones sobre la asociación de valsartan/sacubitrilo. Estos fármacos han sido autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el contexto de fracción de eyección cardíaca reducida desde el año 2015 (244). El beneficio sobre el enalapril es sobre todo en relación a la actividad física diaria de los pacientes. Incluso existe publicado un informe de posición terapéutica de la propia AEMPS en 2016, si bien en él no figuran aspectos de RAM ni efectos secundarios debidas a esta asociación (245). Los estudios más recientes, PIONEER-HF y PARAGLIDE-HF, realizados sobre 1347 pacientes, han analizado los efectos sobre la insuficiencia cardíaca y hospitalización (246) pero no observamos referencia alguna en relación a perfiles arritmogénicos, bien porque no han sido constatados bien

porque no han sido analizados, lo que contrasta con nuestros datos, por lo que creemos se requieren estudios más profundos y dirigidos sobre este tema.

El análisis del resto de los fármacos sospechosos coincide con los grupos encontrados más frecuentemente notificados en nuestro estudio: los grupos Cardiovasculares, Antiinfecciosos, Sistema Nervioso Central y antineoplásicos e inmunológicos. De hecho, la mayoría de los mismos son de uso frecuente y común desde hace años.

Dentro de los fármacos notificados hemos analizado más en profundidad los que figuran con mayor número de sospechas notificadas no conocidas. Cada uno de ellos tiene diferente mecanismo de acción, si bien comparten características comunes en cuanto a la posibilidad de causar arritmias graves: las interacciones con otros fármacos y las características definidas en nuestro estudio que aumentan la probabilidad de generar arritmias.

Tomando como ejemplo el antiretroviral ritonavir (que puede inhibir la oxidación del citocromo P450, sobre todo CYP3A4), podemos aplicar unas características comunes al resto de los fármacos, independientemente de cada uno de ellos tiene su propia vía de metabolismo. El ritonavir por sí solo es capaz de prolongar el intervalo QT, aunque raramente con repercusión clínica. Sin embargo y como hemos comentado a lo largo del estudio, las características basales del paciente y/o tratamientos concomitantes sí pueden aumentar el riesgo de arritmias. Pacientes con patología cardíaca subyacente son más propensos a presentar arritmias (tanto taquiarritmias como bloqueos auriculoventriculares de 2º y 3º grado), así como los enfermos hepáticos, pueden tener afectada la vía de metabolización de otros fármacos: la carbamacepina o el ibrutinib interactúa a través del mismo citocromo, así como también interactúa con la cisaprida, fármaco que por sí mismo prolonga el QT, por lo que su administración en el mismo paciente está contraindicada. Amiodarona, bepridil, dronedarona, flecainida, flecainida, propafenona y quinidina también están contraindicados. Este ejemplo de los problemas generados por interacciones farmacológicas y enfermedades basales es de común aplicación a todos los fármacos.

Además, hemos recogido que en casi la cuarta parte de las notificaciones se generaron 3 o más en las que no se conocía la RAM previamente para ese fármaco.

Este hecho es denominado Signo de Alerta y como su propio nombre indica, pone en especial atención a los servicios de farmacovigilancia.

A pesar de estas notificaciones se necesitan más datos para poder establecer la posible asociación entre estos fármacos y la generación de arritmias malignas ya que, por un lado, es un número escaso de pacientes y por otro, desconocemos el propio estado basal de los pacientes y los fármacos reales que toman los pacientes notificados. Sí que los datos obtenidos en nuestro estudio nos hacen ponernos en alerta sobre asociaciones farmacológicas de reciente combinación y aprobación, fármacos ya conocidos y de consumo habitual, o incluso vacunas de reciente comercialización para la pandemia COVID-19, lo que, por otro lado, nos indica la fortaleza las notificaciones del SEFV-H como sistema de farmacovigilancia permanente.

En este sentido, insistimos de nuevo en la necesidad de conocer, por parte del clínico, las enfermedades basales y los fármacos en asociación administrados al paciente para evitar posibilidades clínicas de arritmias graves con repercusión hemodinámica.

7.11. Retirada del fármaco y consecuencias clínicas

Como se ha expuesto previamente, la retirada del fármaco suele conllevar una mejoría de la clínica del paciente con el propio cese de la arritmia inductora (203,204). Este hecho descrito por diferentes autores, coincide con los datos hallados en nuestro trabajo, incluso el dato de que el paciente no mejore si no se retira el fármaco sospechoso, alcanzando esta situación en más de dos tercios de las notificaciones analizadas. A pesar de este hecho, debemos reseñar la gravedad de la situación ya que hemos encontrado que en más del 5% esta situación es irreversible o mortal.

A pesar que como es lógico deducir por la propia seguridad del paciente, en la mayoría de las ocasiones no se volvió a introducir el mismo fármaco al mismo paciente tras haber presentado la RAM en forma de arritmia grave y haber mejorado, o este hecho fue desconocido, fue muy superior la incidencia con desenlace mortal o

irreversible al reintroducir de nuevo el mismo fármaco. Este último hecho, que consideramos de vital importancia al establecer una mayor asociación fármaco-arritmia, no hemos podido compararlo en relación a las dosis administradas en cada administración, al no figurar ese dato. Esta comparación entre primera y segunda administración nos hubiera permitido valorarlo adecuadamente en relación a si fueron la misma o diferentes dosis, el tiempo sin fármaco entre una y otra exposición y tiempos de metabolización, eliminación del fármaco, etc.

7.12. Análisis de los datos en relación a la Pandemia COVID-19

Durante la pandemia COVID-19 causada por el coronavirus-2 (SARS-CoV-2) que provocó un síndrome respiratorio agudo severo, se utilizaron múltiples fármacos para poder tratar este problema de salud a nivel mundial.

En el caso de los medicamentos y las vacunas frente a la COVID-19, los servicios de farmacovigilancia han ido realizando un seguimiento estrecho y cuidadoso para identificar nuevos riesgos potenciales y RAM ya que los primeros medicamentos utilizados se administraron a dosis superiores a las recomendadas hasta el momento. Algunos de ellos en clara asociación de fármacos con riesgo individual de poder inducir arritmias. Además, las vacunas se desarrollaron en un tiempo muy inferior al habitual para intentar paliar la situación de emergencia mundial, con la disminución global de los tiempos de las fases preclínicas a la comercialización.

A través de una estrecha monitorización, los sistemas de farmacovigilancia han podido emitir alertas sobre riesgo y seguridad de los fármacos en seguimiento, tanto para los profesionales como para la ciudadanía en general, en una carrera contrarreloj al inicio de la pandemia y que, en caso de necesitar administrarlos, se aconsejaba extremar la precaución, con control exhaustivo del paciente (130–132,154,155).

De los tratamientos administrados más utilizados, figuran varios medicamentos con potencial arritmogénico descrito previamente. Si bien es cierto que fármacos como la hidroxiclороquina/cloroquina y la azitromicina, con riesgo arritmogénico de prolongación del QT, fueron administrados solos o en combinación al inicio de la

pandemia, también es cierto que los datos analizados no parecen haber constatado un aumento real de arritmias malignas. En concreto, la hidroxiclороquina tiene bien descrito su perfil como prolongador del intervalo QT “*per sé*” o con factores de riesgo y/o enfermedades de base (184,247). Resulta curioso que, a pesar de que los tiempos analizados en el electrocardiograma con un alargamiento significativo del intervalo QT desde distintas fórmulas aceptadas y validadas durante la administración conjunta de ambos fármacos, no se hallan reflejado en la clínica de los pacientes como arritmias graves tal y como cabría esperar (con cifras inferiores al 0,5% de entre todos los fármacos notificados como sospechosos durante nuestro periodo de estudio). Consideramos que sería adecuado un estricto control electrocardiográfico al administrar este tipo de fármacos con perfil arritmogénico conocido, e investigar este extremo posteriormente para poder analizar con mayor profundidad factores farmacodinámicos, farmacocinéticos e incluso virales (248–250).

Las sospechas remitidas en relación a las distintas vacunas administradas para prevenir la pandemia, como ya hemos descrito, se hallan registradas como “sospechosas con carácter provisional”, por lo que el análisis de estos datos no es aún factible. Aún así, nos parece importante resaltar que los datos analizados en nuestro estudio son relativos a arritmias graves y no tan solo al gran volumen de notificaciones (también “provisionales”) de embolias, miocarditis y/o pericarditis.

Como venimos describiendo, se tratan de sospechas, no confirmaciones, en relación a que la vacuna administrada pueda ser la causante directa del evento. Otras cuestiones concomitantes como el propio estado basal de la persona con posibles patologías asociadas (no en relación a la indicación de la vacuna en sí ya que este aspecto necesita del estado ausente de enfermedad para la cual recibe la vacuna), el uso de fármacos administrados a la vez o que esté tomando el propio paciente, o incluso que esta RAM o acontecimiento puede ser debido al azar o presentarse de manera idiosincrásica.

Es por ello que consideramos de gran importancia prestar la debida atención a fomentar e incentivar la notificación de RAM y que esta sea lo más completa posible y de calidad. De la misma manera creemos necesario tener presente la posibilidad de que puedan presentarse efectos adversos graves como arritmias. A pesar de no ser los más frecuentes, sí puedan tener efectos y consecuencias graves e incluso

mortales tras la administración de vacunas por sí solas, en relación a enfermedades de base o en asociación a otros medicamentos que esté tomando o estén siendo administrados al paciente.

7.13. Análisis comparativo tras la pandemia COVID-19

El proyecto original de nuestro estudio ha sido analizar las arritmias inducidas por fármacos que hayan podido causar gravedad o incluso la muerte. Debido a la situación excepcional causada por la pandemia COVID-19, se decidió analizar un periodo posterior lo suficientemente amplio para poder realizar un análisis comparativo.

Si bien este es el objetivo principal de nuestro trabajo, hemos creído oportuno realizar una ampliación del tiempo y análisis de los datos obtenidos en dicho tiempo debido a una razón de peso y su consecuencia sobre nuestro estudio. A principios del año 2020, periodo de tiempo todavía dentro de nuestro estudio que abarca del 30 de junio de 2001 hasta 30 de junio de 2021, irrumpió la pandemia provocada por el virus SARS-2: la pandemia COVID-19. Esta afectación mundial, que se inició en Wuhan (China) en noviembre de 2019, llevó a instaurar vacunaciones en tiempos record, así como tratamientos casi de forma experimental. Estos últimos puntos son los que creemos que afectan a nuestro estudio.

El análisis de los datos de nuestro estudio, se vio artefactado al final del mismo en el último año y medio, por la irrupción de la pandemia: una situación clínica sin precedentes en los tiempos modernos. Es este el motivo de haber procedido a una ampliación de nuestra base de datos, hasta el 1 de julio de 2023, para poder analizar los posibles cambios que pudieran haberse generado tras la propia pandemia.

Por un lado, las vacunas experimentales sobre las que se notificaron de manera espontánea múltiples sospechas de RAM, incluidas las arritmias inducidas. Por otro, tratamientos experimentales, como ya se ha comentado, que podrían afectar directamente a los datos de nuestro estudio, como por ejemplo el tratamiento combinado de hidroxiclороquina y azitromicina, en los pacientes graves hospitalizados por COVID, ambos fármacos bien conocidos de poder generar arritmias malignas

tanto por separado, como en asociación. El último gran grupo administrado de manera especial durante la pandemia fue el de los antiretrovirales.

A pesar que fueron escasos los estudios que abordaron la seguridad de los medicamentos durante la pandemia, sí los ha habido de manera posterior a la misma (251). El uso de medicamentos que no habían sido probados previamente de manera óptima para la profilaxis y el tratamiento de la COVID-19 perjudicó a pacientes provocando distintos problemas de salud incluidas RAM (1). A pesar que las arritmias no ha sido el grupo de las RAM más notificadas, sí tiene en común con nuestro estudio a los factores de riesgo como factor independiente para la presentación de RAM.

Se han analizado 280 notificaciones espontáneas en este periodo de 2 años con los mismos criterios de búsqueda de nuestro estudio. Al contrario de lo esperado, no hemos encontrado un aumento significativo de las notificaciones, al menos en lo que a arritmias se refiere, manteniendo la evolución de los últimos años. Llama la atención que el grupo más representativo es el grupo de adultos, entre 19 y 64 años, en lugar de los mayores de 65 años. Este hecho podría deberse a la situación de mayor incidencia de pacientes ingresados por COVID-19 que recibieron tratamiento en situación leve, moderada o grave, e incluso podría estar asociado al reciente síndrome postcovid o persistente, si bien este hecho no podemos aseverarlo con nuestros datos. Si bien son necesarios más estudios posteriores que puedan analizar completamente estos hechos. Un dato importante del que no tenemos realmente constancia al no figurar ni en un sentido ni en otro, es que son escasos los pacientes en los que se ha adjuntando en la notificación su situación de COVID (+) en el momento de la misma: en el resto, simplemente, no consta.

Por el contrario, las notificaciones por sexo no parecen haber sufrido variaciones, siendo discretamente algo mayores en el grupo de los hombres con respecto al de las mujeres, como en los datos previos analizados, si bien esto datos podría llegar a igualarse si las notificaciones en las que no consta sexo fueran mujeres. De nuevo y como cabría esperar, son el grupo sanitario de los médicos quienes más notificaciones realizaron: el hecho destacable es que ha habido un aumento importante en el grupo de notificaciones realizadas por usuarios hasta alcanzar un tercio de las mismas. Si bien no podemos afirmar este hecho de forma fehaciente ya

que los datos asociados a usuarios constan como extrahospitalarios y/o desconocidos. Por otro lado, quizá este aumento pueda deberse a las campañas realizadas por los sistemas sanitarios, por la AEMPS o motivado por situaciones estresantes de angustia y miedo a lo desconocido durante las fases de pandemia y posterior a ella.

En relación a las arritmias encontradas, presentan un patrón similar a lo hallado en las notificaciones previas a la pandemia. La fibrilación auricular es la arritmia más notificada, así como el conjunto de las arritmias supraventriculares. Vuelve a llamarnos la atención que los bloqueos auriculoventriculares que figuran, como las arritmias supraventriculares, por encima de las arritmias ventriculares, hecho ya constatado en nuestro estudio, relegando las arritmias ventriculares a un tercer lugar.

Existe otro punto que también nos ha llamado la atención: el aumento creciente de las arritmias notificadas como relativas a la prolongación del intervalo QT, con un número proporcionalmente mayor respecto al estudio previo realizado. Este hecho pudiera ser debido a las situaciones ya planteadas en referencia al uso de fármacos administrados también durante las fases posteriores a la propia pandemia que, por sí solos o en combinación, tienen descrito que pueden alargar este intervalo del electrocardiograma.

También nos parece interesante recalcar los principios activos más notificados como sospechosos de provocar arritmias graves. En este periodo de tiempo los fármacos más notificados de manera individual han sido las vacunas administradas para el SARS-Cov-2: en concreto, el principio activo tozinameran, compuesto de ARN mensajero que codifica una proteína S anclada a la membrana, es el más notificado con más de un tercio del total de las notificaciones de este periodo. A pesar de ser un dato catalogado por la AEMPS de carácter provisional, nos llama la atención el giro de notificaciones respecto a las dos décadas anteriores. En este mismo sentido, nos llama la atención que las vacunas con ADN Recombinante que interacciona con la glicoproteína de la espícula de SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S), lo ha sido en un número inferior de ocasiones: 20 respecto a 114 de las primeras. Este dato nos parece curioso ya que, a pesar de necesitar la pertinente confirmación de la RAM, las noticias de los medios de comunicación a nivel mundial han hecho referencia en un sentido totalmente contrario, achacando más RAM a estas últimas.

A pesar de hallar tan solo 9 notificaciones, las vacunas para el virus de la gripe también merecen un comentario ya que no tiene descritas entre sus RAM la generación de arritmias, por lo que este punto debería confirmarse con más estudios ulteriores.

De nuevo bisoprolol es un principio activo de los más frecuentemente notificados del Grupo C: como hemos comentado en el desarrollo de nuestro trabajo, deberían de tenerse en cuenta los betabloqueantes en relación a poder generar bloqueos auriculoventriculares asociados de carácter grave. La digoxina es el segundo fármaco notificado y la amiodarona, sin mención especial en este sentido. Aunque los principios activos del Grupo S01 hacen referencia a preparados oftálmicos, merece especial mención las 4 notificaciones sobre S01ED51, con timolol como principio activo principal. Este hallazgo nos lleva, de nuevo, a insistir en la posible relación entre la aplicación por vía oftálmica de betabloqueantes y la aparición a nivel sistémico de arritmias graves provocadas por BAV.

Ibrutinib es un principio activo inhibidor de la quinasa utilizado para determinados procesos neoplásicos que se metaboliza principalmente por el enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que está afectada su posible toxicidad por la edad, estado funcional del paciente y posibles interacciones con fármacos de uso frecuente como macrólidos o antagonistas del calcio. Todo ello podría explicar que, a pesar de ser un fármaco de uso mucho menor a otros, por ejemplo, digoxina, pueda ser notificado en una proporción relativa mucho mayor.

En relación a la comparación por Grupos de la Clasificación ATC, figuran de nuevo los cuatro grandes grupos, si bien en esta ocasión, el Grupo J referente a los antimicrobianos es el grupo notificado como más numeroso, hecho que cabría esperar tras la pandemia. El Grupo C con 66 notificaciones es el hallado en segundo lugar, sin mención especial a la hora de comparar con nuestro estudio.

Por otro lado, el Grupo N del Sistema nervioso figura en tercer lugar: lo destacable del mismo es precisamente que no hay ningún fármaco que hallamos encontrado que haya sido más veces notificado. Tan solo la Quetiapina resalta pero con tan solo 3

notificaciones espontáneas, además de ser un principio activo que ya tiene constatada la prolongación del intervalo QT y arritmias como efectos secundarios.

7.14. Prevención de arritmias malignas en los pacientes: presente y futuro.

Como hemos comentado a lo largo de nuestro trabajo, numerosos estudios abogan por la necesidad de incidir más en la búsqueda de perfiles proarritmogénicos en los ensayos clínicos de los nuevos fármacos. En este sentido, Redfern y colaboradores describen en su análisis la necesidad de evaluar de manera integrada los datos de los estudios precomercialización, *in vitro* e *in vivo*, para poder establecer el riesgo proarritmogénico de un nuevo fármaco (252).

Diversos autores (231,232,234), inciden en sus publicaciones en la necesidad de mejorar los estudios y ensayos sobre los fármacos antineoplásicos en relación al perfil de seguridad cardiovascular, incluso realizando estudios que incluyen pacientes con dicha patología que normalmente son excluidos de los mismos ya que estos efectos pueden no observarse hasta la fase IV.

A pesar de todo es el sistema creado de notificación espontánea, no siempre este resulta completamente efectivo, tal y como describen Salvador y colaboradores. El análisis de los datos analizados durante casi dos años del centro de farmacovigilancia de la zona Centro de Portugal, deja entrever que más del 40% de los mismos son considerados como “pobremente documentados” y tan solo el 22% como “bien documentados”. Además, parecen reflejar que es un número escaso de notificaciones recibidas. Concluyen los autores la necesidad de formar convenientemente para realizar notificaciones espontáneas adecuadas, así como la inclusión de la mayor información posible para el análisis y valoración del riesgo del uso de medicamentos (253).

Dentro de las propias limitaciones de estos análisis, existen diversos factores importantes a tener en cuenta que pueden limitar su extrapolación a la población general de forma segura. De manera frecuente, los estudios son realizados sobre un número de personas relativamente reducido. Otro factor a tener en cuenta es que frecuentemente el periodo de tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos en el

estudio de los nuevos fármacos es relativamente corto e insuficiente, bien por necesidades acuciantes de emergencia como la pandemia COVID-19 (130–132,154,155), bien por necesidades de mercado puramente económicas. Por otro lado, no se puede olvidar que estos estudios se producen en múltiples ocasiones en condiciones “ideales”, en las que los sujetos del estudio tienen como condicionante no tomar ningún otro fármaco, al ser una condición de exclusión del mismo, con el objetivo de poder analizar exclusivamente el fármaco o medicamento del estudio. Esta situación deja un campo muy grande como el que nos ocupa fuera de la realidad, al no poder estudiar, de primera instancia, las posibles interacciones farmacológicas del principio activo estudiado respecto a otros fármacos, de uso frecuente o no, disponibles en el mercado.

Esto conlleva que posibles reacciones adversas al medicamento con incidencia escasa o baja puedan pasar desapercibidas. Este ámbito temporal queda cubierto a través de las notificaciones de posibles reacciones adversas a medicamentos dentro del ámbito de la farmacovigilancia, evitando que posibles RAM raras o inesperadas puedan quedar ocultas. En resumen, aunque no se hayan observado situaciones proarritmogénicas en las fases de estudio de los futuros fármacos y/o medicamentos, este hecho no excluye el riesgo de aparición en fases posteriores: las poblaciones a estudio pueden no ser lo suficientemente amplias y/o ser pacientes sin patologías concomitantes, etc (21,149).

El espectacular avance de la ciencia y en este caso de la generación de nuevos fármacos y medicamentos, presenta un gran reto de control por parte del médico y de los sistemas de farmacovigilancia. Respecto al primero, todo profesional que prescriba o dispense medicamentos debe sopesar en una balanza diferentes variables: una indicación, dosis y frecuencia de administración adecuadas, interacciones con otros fármacos o compuestos no farmacológicos, perfil de seguridad, etc. Para ello, la prescripción debe estar basada en evidencia científica actualizada, con el objetivo de utilizar adecuadamente y de manera segura y eficaz cada fármaco.

Además de este primer hecho, el profesional prescriptor, así como los diversos sistemas y herramientas al servicio de la farmacovigilancia, deben estar alerta ante la posible aparición de reacciones adversas. En este sentido, el objetivo no solo es en

las primeras dosis del fármaco, sino también en el tratamiento crónico, donde además se pueden sumar factores de la propia farmacodinamia, farmacocinética, comorbilidades, etc. Cabe recordar de nuevo, que a pesar de los estudios realizados en las fases antes de la comercialización del fármaco, pueden existir RAM que no hayan sido detectadas y ocurran en el tiempo posterior, incluso no de manera aguda.

Los tratamientos que han de administrarse en situaciones de emergencia, como lo ha sido la pandemia COVID-19, deberían estar sujetos a controles más exhaustivos valorando la necesidad real de un beneficio superior al riesgo, tomando en consideración los estudios y la información existente previamente al respecto tanto cantidades, interacciones y tiempos de administración.

Los estudios y ensayos clínicos de los fármacos previos a su comercialización, deberían incluir herramientas y procedimientos oportunos para la detección de arritmias y situaciones proarritmogénicas.

A pesar de no ser el objetivo de este trabajo, el estudio genético es uno de los factores para poder realizar una mejor prescripción de los fármacos en los pacientes. El estudio individualizado que promulga la Farmacogenómica podría llegar a mejorar la prescripción de fármacos en determinados pacientes, teniendo en cuenta la variabilidad genética en la secuencia del ADN del individuo de una misma especie (polimorfismo genético). Van Nood y colaboradores, estiman dicho polimorfismo en relación a la duración del intervalo QT hasta en un 35% de la población (88). En los últimos años se han analizado pacientes con una cierta predisposición genética de ser más susceptibles de presentar un alargamiento del intervalo aún con un QT normal o límite (22,88). Incluso también afecta a los genes que codifican las enzimas del citocromo P450, responsable del metabolismo de muchos de los fármacos con riesgo de prolongar el QT (112).

Una de las causas más frecuentes del SQTL adquirido o del SdB es la administración de algunos medicamentos, especialmente si el paciente presenta otros factores de riesgo asociados. Son estos pacientes los que pueden beneficiarse, en un futuro, de la prescripción farmacológica individualizada.

Más difícil es la valoración y acción preventiva sobre pacientes que pueden ser susceptibles de presentar una arritmia maligna en relación a la asociación de la administración de determinados fármacos. A pesar de los múltiples estudios publicados sobre la implicación de los canales del calcio, sodio y potasio, este extremo resulta mucho más dificultoso. Las formas adquiridas del SdB imitan algunas formas del síndrome congénito al reducir el I_{Na} y el I_{Ca} y aumentar el I_{to} y el I_{K-ATP} . La ajmalina y la flecainida, medicamentos de clase IA e IC respectivamente, han demostrado una buena eficacia para desenmascarar el SdB, pero lógicamente no son de uso rutinario (193). Aún así, este hecho está aún lejos de estandarizarse y debe ser estudiado más a fondo aún con la presunción de un mayor beneficio y minimización de las RAM (254–256).

Por otro lado, queremos incidir en la necesidad de realizar una prescripción lo más adecuada para cada paciente, sin la necesidad de llegar a un estudio de base genética (no alcanzable económicamente para la mayoría de la población ni de los sistemas sanitarios) pero teniendo en cuenta los factores de riesgo descritos en este estudio favorecedores de aparición de arritmias malignas.

En este sentido, ante la sospecha de un posible SdB “latente”, sí existen herramientas sencillas disponibles tanto para los profesionales sanitarios, como para los propios pacientes y familiares, como pueda ser www.brugadadrugs.org (257,258) o la que se describe posteriormente www.QTdrugs.org de CredibleMeds® (228), donde es posible consultar listas de fármacos sospechosos, potencialmente peligrosos o directamente proscritos, así como relacionar de manera sencilla el potencial de peligrosidad entre fármacos.

Se consideran de riesgo “definido” de arritmia TdP cuando la evidencia apoya que estos fármacos prolongan el intervalo QT y tienen riesgo real de causar TdP, en dosis e indicaciones autorizadas. El riesgo se determina como “posible” de TdP cuando no hay evidencias suficientes de causar TdP, a las indicaciones autorizadas y riesgo “condicional” cuando sólo lo hacen en determinadas circunstancias como dosis excesivas, en interacción con otros fármacos, etc. La mayoría de las taquiarritmias ventriculares presentan mecanismos conocidos, por lo que podría ser posible diseñar una intervención farmacológica antiarrítmica específica que prevenga y/o trate de forma más directa las arritmias que causan la muerte súbita cardíaca (10).

En este sentido, el registro danés de estadísticas de medicamentos analizado por Risgaard (6) incluso señalaba un aumento del riesgo, doble o triple, de muerte súbita cardíaca en personas que habían recibido fármacos con potencial de poder alargar el intervalo QT o generar síndromes de Brugada sobre una cohorte de 1364 muertes analizadas.

Para el perfil del profesional clínico, existen multitud de herramientas que pueden ayudar a la adecuada interpretación del electrocardiograma, e incluso a la prescripción adecuada evitando interacciones entre medicamentos. Algunas de ellas son www.brugradadrugs.org (257,258), www.torsades.org (228), www.qtdrugs.org (228) o www.sads.org (259).

De entre las diferentes herramientas disponibles al alcance de usuarios y profesiones, *Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AzCERT)* (228) accesible desde <https://crediblemeds.org>, dispone material al alcance de los profesionales sanitarios para poder estar actualizados ante fármacos con potencial riesgo de prolongar el QT mediante la publicación de documentos e informes tras compilar datos provenientes de investigaciones y publicaciones.

Tanto los profesionales como los propios usuarios pueden acceder de manera online gratuita a estos sistemas. En ellos, además de comprobar si el medicamento en cuestión es proarritmogénico y puede prolongar el intervalo QT, es posible conocer el grado del perfil de riesgo. No solo eso: también es posible conocer, en tiempo real, la interacción con otros medicamentos.

A pesar de todas estas herramientas, los facultativos del sistema nacional de salud no son conocedores ni usuarios de las mismas en la mayoría de los casos. Durante el análisis de este trabajo, no hemos encontrado herramientas similares de diseño español, ni tampoco estudios comparativos entre unas y otras que indiquen cuál de las distintas herramientas es mejor utilizar.

De hecho, para este estudio, se realizó una encuesta sencilla para conocer si estas herramientas eran conocidas entre los profesionales sanitarios con capacidad para recetar en Atención Primaria. Entre los 50 profesionales médicos de familia a los que

se remitió la encuesta, contestaron 41. De ellos, tan solo 11 conocía alguna de las herramientas, siendo la más conocida crediblemeds.org, pero tan sólo 3 la habían utilizado alguna vez, de manera ocasional (menos de dos ocasiones).

Esta breve muestra, a pesar de no ser estadísticamente significativa, coincide con los estudios analizados descritos y abre las puertas a profundizar más ya que a pesar de disponer de manera gratuita de herramientas que pueden facilitar la labor a la hora de recetar los fármacos, tanto los propios profesionales como las administraciones, no hacen uso de ellas en el quehacer diario. En el caso de la mayoría de las administraciones sanitarias españolas, algunas ya incluyen diversos softwares en el sistema de Historia Clínica Electrónica del paciente (HCE), como ya están disponibles otras sobre valoración cardíaca, ictus, función renal, etc. y de la misma manera que existen servicios de farmacia, sin ser este hecho generalizado y menos aún en la atención primaria, que revisan de manera continua los fármacos administrados a los pacientes ingresados, las dosis, interacciones, etc. con el fin de poder evitar, en la medida de lo posible, sucesos adversos, entre los que se puedan prever evitar las arritmias graves inducidas por fármacos.

Curtis y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo sobre casi 5 millones de pacientes. En la quinta parte (poco más de 1 millón), observaron que al menos un medicamento recetado por los facultativos prolongaba o podía prolongar el QT (187). En algunos países, la puesta en marcha de herramientas como sistema de alerta de prolongación del intervalo del QT en las instituciones para identificar a los pacientes con un potencial alto riesgo de mortalidad, mantienen el objetivo de detectar los medicamentos que prolongan el QTc como un predictor independiente de muerte (260,261).

Por ello, la monitorización del ECG a la hora de administrar fármacos o medicamentos que tienen demostrado que pueden prolongar dicho intervalo debería realizarse antes, durante y tras la administración de la medicación, con el objetivo de prever posibles arritmias malignas, con un mayor beneficio para el paciente y un menor coste personal, sociofamiliar y de consumo de recursos en el caso de generarse las arritmias que requieran hospitalización o resulten mortales. Disponer de herramientas integradas en los sistemas de Historia Clínica Electrónica (HCE) para poder detectar fármacos con perfil proarritmogénico, valorar una indicación adecuada

del medicamento, así como factores de riesgo preexistentes, pautar dosis adecuadas y evitar interacciones de medicamentos que puedan provocar arritmias malignas, son medidas sencillas y de bajo coste a la hora de ser implementadas.

Curiosamente, Otero y colaboradores insisten en su estudio sobre otro ámbito relacionado con los problemas de medicamentos: los errores de medicación. Si bien es un estudio limitado a centros hospitalarios: es un estudio realizado sobre 130 hospitales de 15 comunidades autónomas españolas en el que describen como las herramientas y sistemas que han y están siendo implantadas por la red hospitalaria para la detección y paliación de errores de medicación, pero que aún así siguen siendo escasas las prácticas de eficacia probada que son recomendadas por organismos de seguridad locales o nacionales o por la propia OMS (251).

Aunando nuestra propia encuesta y análisis realizada ya comentada, creemos que, a pesar de disponer de herramientas disponibles para evitar errores relacionados con la medicación, aún falta por realizar una adecuada y óptima implementación en todos los niveles, tanto en los hospitales como fuera de ellos, lo que podría suponer una disminución en las RAM y errores de medicación.

De cara al futuro, otros estudios han evaluado positivamente el uso de las plataformas *in vitro* creadas a partir de miocitos y fibroblastos derivados de células madre, para el estudio de la capacidad proarrítmica de medicamentos de uso humano. Estas nuevas herramientas generan grandes expectativas en el tema que nos ocupa a la hora de poder prevenir con antelación reacciones a medicamentos y poder establecer niveles más altos de seguridad antes incluso de salir al mercado (262).

Con el uso de microtejidos de células cardíacas diseñadas mediante tecnología 3D, Soepriatna y colaboradores establecen la posibilidad de desarrollar del mismo modo, mediante tecnologías de células madre, herramientas con poder predictivo para poder evaluar con seguridad preclínica el posible potencial proarrítmico de un medicamento (263). Otros autores han utilizado en su estudio cardiomiocitos derivados de células madre pluripotenciales para evaluar los efectos contráctiles asociados a la cardiotoxicidad estructural inducida por medicamentos (264). Todo ello, abre un futuro de mayor espectro que la propia farmacogenómica. Koci y colaboradores inciden

también en la una plataforma de detección de posible cardiotoxicidad *in vitro* que identifique eficazmente y puedan reducir el coste tiempo de desarrollo preclínico de los fármacos (265).

A pesar que no hemos profundizado en las bases genéticas y/o proarrítmicas de los pacientes ya que es un tema completamente distinto al planteado en nuestro estudio, debemos comentar algún aspecto sobre la farmacogenómica. Pese a que queda mucho terreno por avanzar para poder instaurar la farmacogenética como herramienta de uso diario, poder analizar y determinar los posibles diferentes polimorfismos genéticos que pueden condicionar la farmacocinética y la farmacodinamia, puede ser especialmente útil de cara a individualizar tratamientos en base a las propias características intrínsecas en determinados paciente, obteniendo presumiblemente mayor beneficio y mayor disminución de posibles reacciones adversas a medicamentos. Las variaciones genéticas pueden expresar diferentes fenotipos mostrando comportamientos diferentes en la propia persona, mostrando distintas susceptibilidades en cada persona ante el mismo fármaco. Si bien, como describimos, es una situación más futura que presente.

Por ello creemos que las nuevas técnicas relativas al ámbito de la Farmacogenómica abren un gran campo de estudio para la mejora de la prevención de las RAM que podrían posibilitar una importante faceta de prevención de las mismas. El uso de microtejidos cardíacos diseñados con tecnología 3D generados a partir de cardiomiocitos de células madre pueden proporcionar un poder predictivo para la evaluación de la seguridad preclínica de medicamentos que puedan tener un carácter proarrítmicos conocido o no.

Por otro lado, Arlett y colaboradores analizan lo que denominan un nuevo sistema de atención médica integrando conceptos biológicos y médicos, con herramientas en constante evolución para recopilar, integrar, almacenar, analizar y comunicar datos e información, teniendo en cuenta a los propios pacientes. Incide especialmente en la necesidad de ajustar las nuevas tecnologías como la inteligencia artificial (IA), de manera que estas estén sometidas a una monitorización con el objetivo de un análisis de los sistemas de farmacovigilancia de cara al año 2030 (266). A este hecho en el que proponen mejoras sobre la gestión de la notificación espontánea, se suman Potts (267) e incluso el estudio publicado por McNaughton donde analizaron los fármacos

retirados del mercado en Estados Unidos (USA) desde 2002 a 2011 y donde registraron que los eventos cardiovasculares fueron el mayor motivo para la retirada de fármacos, con especial incidencia de la notificación de arritmias cardíacas (268).

Esta argumentación de autores recientes de este siglo XXI no es tan novedosa a pesar de lo que pudiera parecerlo. Miralles (269) o Classen (270) ya describían la necesidad y utilidad de las nuevas tecnologías (de esos años) para la mejora de los sistemas de farmacovigilancia.

Quizá, en un futuro cercano, pueda ser posible una prescripción farmacológica individualizada y dirigida a los pacientes. Aunando esfuerzos y conocimientos, creemos que es posible que se puedan reducir las reacciones adversas a medicamentos que puedan inducir arritmias graves y/o que puedan poner en peligro la vida de las personas. Esperamos que el presente trabajo entre fármacos y arritmias graves puede ser de utilidad a las administraciones y a los profesionales clínicos para una mejor prescripción en cada paciente.

7.15. Dificultades encontradas

Al realizar el presente estudio, hemos encontrado varias dificultades para su realización e interpretación.

Por un lado, hemos tenido dificultades a la hora de la recogida e interpretación de los datos en relación al diccionario medDRA. Esta herramienta de trabajo permite clasificar de manera exhaustiva los términos y categorizados desde categorías muy amplias como lo son órganos y sistemas (SOC), hasta los más específicos, como lo son los Términos Preferentes (PT). Si bien esto conlleva lógicamente un aumento en la sensibilidad al incluir todos los términos posibles, acarrea un problema particular en nuestro estudio aunque ya en otras ocasiones han sido publicados (271–275).

Una vez analizada la base de datos, hemos encontrado dificultades para analizar algunos términos PT. Existen varios términos que, a pesar de denominarse lingüísticamente de manera diferente, clínicamente son similares o idénticos. Este problema lo hemos observado, por ejemplo, con “bradicardia” y “bradiarritmia”, con “paro cardíaco” y “parada cardiorrespiratoria”.

Otro de los problemas detectados ha sido el referente a términos que, a pesar de haber realizado la búsqueda tan solo de arritmias cardíacas, están incluidos en la misma conceptos hemodinámicos, clínicos, etc. Además, la clasificación SMQ no permite tener constancia con exactitud desde la base de datos utilizada, si dichos términos son de frecuencia alta (taquicardia) o baja (bradicardia) o incluso normal a pesar de poder generar inestabilidad hemodinámica: como ejemplo, podemos dejar constancia que la fibrilación auricular puede debutar incluso con frecuencias por debajo de 30 latidos por minuto, así como frecuencias mayores a 130, con estados de inestabilidad clínica grave en ambos casos, datos que nos permitiría a los clínicos conocer en mayor profundidad y exactitud el problema de RAM generado y por consiguiente, buscar las mejores soluciones.

En este mismo sentido, quedan reflejados términos como “muerte súbita”, “paro cardíaco”, “parada cardíaca” entre otros. Estos términos son conceptos clínicos, no electrocardiográficos. De hecho, pueden presentar inicialmente hasta cuatro ritmos eléctricos de parada cardíaca considerados como mortales, lo que genera gran confusión ya que no siempre hemos encontrado especificado un término posterior eléctrico. Estos cuatro ritmos mortales, que sí figuran con identidad propia son: fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (este debe llevar asociada la falta de pulso), actividad eléctrica sin pulso (antiguamente denominada disociación electro mecánica) y asistolia (85).

Además, están incluidos dentro de la misma categorización de términos PT, algunos que engloban a otros, por lo que algunos pueden estar duplicados y otros no. Como ejemplo podemos citar el término “bloqueo auriculoventricular” (BAV), que engloba de manera genérica los diferentes grados. Sin embargo, estos grados de BAV también aparecen por separado, por lo que de nuevo es complejo discernir cuáles está asignados de manera individual o duplicada. Incluso como ya hemos comentado previamente, no figuran por separado los tipos I y II del bloqueo auriculoventricular de 2º grado, cuya potencial gravedad es mayor en el tipo II, equiparándose al BAV 3º.

En relación al estudio que hemos realizado, llama la atención que en la base de datos hallamos de manera escasa las pruebas complementarias. En este sentido, la base de datos FEDRA, a pesar de ser una base de datos muy completa, presenta una

clara limitación para nuestro estudio a la hora de poder comprobar exhaustivamente la concordancia de la arritmia notificada (253). El hecho de no tener acceso al electrocardiograma, base del problema notificado, puede suponer una debilidad para la propia validez del sistema. Por otro lado, también somos conscientes que la notificación realizada está basada en la “lex artis” y el buen quehacer de los profesionales, por lo que asumimos que el profesional lo ha interpretado en base a sus conocimientos, considerándolo tal y como lo ha notificado. Por otro lado, añadir pruebas complementarias al sistema (electrocardiograma, imágenes de tomografía o resonancia...), puede generar un exceso de carga al aumentar el tamaño de los datos manejados, pudiéndolo hacer incluso poco práctico al necesitar grandes fuentes de almacenamiento. Este hecho no quita la posibilidad de que, en un futuro, pudieran ser una mejora la posibilidad de aportar pruebas complementarias con el uso de grandes fuentes de almacenamiento y la propia inteligencia artificial (IA).

El estudio publicado por Salvador (253) constata, tras casi dos años de análisis, la alta tasa de casos de RAM graves o severas notificados de manera incompleta. Este hecho también ha sido constatado en nuestro estudio como estamos describiendo. Además, la comparación es aún mayor en relación a los casos que sí están mejor dotados de información, como es el caso de las RAM notificadas como leves.

Como dato curioso, a pesar de no estar reflejados de manera propia en la base de datos analizada, hemos encontrado durante nuestra búsqueda bibliográfica tres revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que han mostrado un aumento del riesgo de fibrilación auricular dosis-dependiente en pacientes que cuentan con factores de riesgo cardiovascular o una enfermedad cardiovascular en tratamiento con medicamentos que contengan ésteres etílicos de ácidos omega-3 en comparación con placebo (276–278). Los compuestos con ésteres etílicos de los ácidos omega-3 están indicados para disminuir niveles de triglicéridos si no se ha obtenido respuesta satisfactoria con dieta y otras medidas no farmacológicas y están siendo aconsejados de manera creciente en los últimos años. Asimismo, se aconseja suspender el tratamiento con estos medicamentos de forma permanente en caso de detectar arritmia del tipo fibrilación auricular. Creemos que este punto puede dar lugar a una búsqueda posterior más exhaustiva que pueda determinar con mayor exactitud el alcance real de esta posible asociación.

Las notificaciones espontáneas son recogidas actualmente de manera muy ágil, pero no siempre sucede lo mismo con la comprobación real en un tiempo breve de causalidad “fármaco-arritmia”, hecho que permitiría una respuesta más rápida y fiable al clínico.

7.16. Importancia del análisis adecuado del electrocardiograma

7.16.1. Importancia del intervalo QT en la fase preclínica

De manera previa a los problemas de interpretación y valoración del intervalo QT por los profesionales para la detección de situaciones proarritmias en los pacientes, tenemos que comentar el periodo previo a la salida y comercialización.

En su estudio de 2001, Malik y colaboradores describen las dificultades a la hora de detectar estados proaritmicos durante las fases de ensayo clínico. En el apuntan que el número de electrocardiogramas necesarios para su detección es mayor de los que realmente se realizan en los estudios farmacocinéticos. Incluso señalan que no haber registrado ninguna arritmia del tipo TdP durante los estudios de fase III, no ofrece garantía alguna de ausencia de dicha arritmia posteriormente. Por ello apuntan hacia dos vías de las que nos hacemos eco y con las que coincidimos plenamente a la hora de poder evitar problemas posteriores: los datos para identificar como seguro un fármaco en relación a posibles arritmias graves deben confirmarse con los tiempos postcomercialización y la valoración de identificar otros marcadores de riesgo además de la comentada medición del intervalo QT (279).

Por otro lado, De ponti y colaboradores, indican en su estudio sobre la seguridad de fármacos no antiarrítmicos que prolongan el QT, que la sensibilidad de las pruebas a nivel preclínico es adecuada, pero en cambio su especificidad no queda bien aclarada. Esto afecta a la capacidad para identificar positivos a los medicamentos con riesgo real (la indican como adecuada) y a la capacidad para identificarlos como negativos a los que no tienen riesgo asociado, respectivamente (175).

En definitiva, parece ser necesario añadir alguna otra herramienta de análisis y predicción para la detección de fármacos potencialmente arritmogénicos de manera

previa a su comercialización, así como un seguimiento posterior del mismo ya una vez en el mercado.

7.16.2. Importancia del intervalo QT en la fase postcomercialización

La adecuada interpretación de un electrocardiograma no siempre es fácil. A pesar de la formación recibida los profesionales que no están acostumbrados a interpretarla de manera habitual y cotidiana esta herramienta, suelen ser más propensos al error. Aún así, la detección de arritmias potencialmente graves sí suele realizarse de manera apropiada.

Por otro lado, la correcta medición del intervalo QT presenta diversas dificultades que puede conllevar a una mala lectura y, por ende, una inadecuada interpretación de la medición. En un estudio realizado por Viskin y colaboradores describieron la tipificación correcta del intervalo QT como "largo" o "normal" según el perfil clínico del profesional. La interpretación del QT prolongado fue correcta en el 96 % de los expertos en este tipo de arritmias. Tan solo el 62 % de los expertos en arritmia lo analizó de manera correcta y menos del 25 % de los profesionales cardiólogos y no cardiólogos (280). Además de estos autores, otros como Lapointe y Al-Khatib (281) indican que la mayoría de los profesionales médicos con capacidad de prescripción no son conocedores de los medicamentos que pueden prolongar el QT y/o no realizan un diagnóstico correcto del intervalo QT prolongado.

Como hemos definido, nuestro estudio no está basado en las formas congénitas que puedan generar arritmias cardíacas malignas con probabilidad de resultar en muerte súbita cardíaca, tema ampliamente estudiado. La importancia de nuestro estudio radica en el escaso análisis de las formas adquiridas (más frecuentes, además, que las de origen congénito), muy en relación con los más de 200 fármacos descritos como "prolongadores del QT" y/o en relación a condiciones basales ya demostradas, como son las alteraciones iónicas, edad, polifarmacia, etc. Krøll y colaboradores han descrito incluso la asociación de este hecho con un tercio de las muertes acaecidas fuera del entorno hospitalario, donde más paradas cariorrespiratorias se producen (282).

La medición con exactitud del inicio y final del segmento QT del ECG, puede verse dificultada por un registro gráfico inadecuado del propio ECG que impida delimitar con claridad el inicio y final del mismo. Para ello, diversas sociedades científicas como la American Heart Association (AHA) (107), la Heart Rhythm Society (HRS) (108) y autores como Rautaharju (104), proponen distintas medidas. Entre ellas, realizar la lectura del intervalo en las derivaciones del mayor tamaño en el ECG: derivaciones V2 y V3, coincidentes habitualmente con el propio eje cardíaco.

Otro de los problemas planteados en la lectura e interpretación adecuada, es la presencia de la onda “U”. Esta onda, que puede registrarse en ocasiones tanto en condiciones fisiológicas como en alguna patología, es una onda del ECG que aparece justo tras la onda T y puede llegar a difuminar el final de esta con el principio de la onda “U”. A pesar de todo, la lectura del intervalo y la interpretación del mismo conlleva notables diferencias entre los clínicos (18).

Como ya se ha comentado, la medición del QT no es fácil. Además de las diferentes fórmulas ya comentadas para su cálculo, así como los parámetros que varían su longitud en ms (alteración de la frecuencia, sexo, edad), existen multitud de circunstancias que lo hacen aún más difícil. Alteraciones basales del ECG (bloqueo de rama, preexcitación), las anomalías genéticas, las enfermedades cardíacas (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca), los trastornos electrolíticos o metabólicos (hipopokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia), son factores que pueden alterar el propio QT y que pueden afectar a su medición en base a la probabilidad para generar arritmias (18). Es por ello que un solo registro de electrocardiograma estándar de 12 derivaciones es, a veces, insuficiente. Ante este hecho, se recomienda realizar un sistema de recogida de registro tipo holter de 24 horas o incluso un “holter insertable” de registro continuo diario durante días, semanas, meses o años, lo que, evidentemente, no siempre es posible por tiempo y recursos (283).

A pesar de la imperfección del método y las complicaciones de su lectura e interpretación, el intervalo QTc es el mejor predictor disponible de episodios de TdP. La mayoría de la TdP inducida por medicamentos suceden con valores de QTc

superiores a 500 ms, por lo que este límite se considera realmente arritmogénico (284,285).

En realidad, algunos fármacos que prolongan el intervalo QTc presentan, sin embargo, cifras muy bajas de arritmias malignas con repercusión clínica hemodinámica como la TdP, mientras que otros con menor prolongación son considerablemente más proarrítmicos. La amiodarona, en concreto, presenta aumentos que podrían considerarse peligrosos y, sin embargo, son infrecuentes las arritmias malignas. De hecho, se recomienda valorar un incremento de 30 ms como causa potencial de preocupación y un aumento de 60 ms como causa definitiva de preocupación en dicho intervalo (113,285).

Sommer y colaboradores categorizaron el riesgo de un medicamento de producir alargamiento del QT y, además, TdP. Lo hicieron en un estudio sobre 200 pacientes con enfermedad crónica renal avanzada y en base a la clasificación propuesta por el centro de educación e investigación en terapéutica de Arizona (AZCERT) (188). En este estudio, corrigieron el intervalo QT según la fórmula de Bazett para corregir la frecuencia cardíaca. Con ello, definieron la prolongación del intervalo QT (QTc) de acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC) (47). Tomaron como referencia un intervalo QT corregido mayor o igual a 450 ms en hombres y mayor o igual a 460 ms en mujeres.

En los resultados del estudio encontraron un QTc aumentado en casi la mitad de los casos (46,4%) que usaron un medicamento, pero estuvo presente en todos los pacientes que recibieron dos medicamentos con “riesgo conocido” de TdP. Entre los fármacos más representativos del estudio, la amiodarona, el citalopram y el ciprofloxacino fueron los medicamentos recetados más comunes de este grupo denominado “de riesgo conocido”, fármacos que aparecen también reflejados en nuestro estudio.

En un estudio realizado en Alemania encontraron un aumento considerable en el porcentaje de recetas prescritas de manera conjunta al mismo paciente, con un riesgo conocido de inducir arritmia TdP, estando estas asociaciones contraindicadas entre sí. Este estudio desveló un incremento del 1,7% en el año 2011 a un 6,1% en

2021 (286). Este hecho confirma la necesidad de establecer herramientas de ayuda a la prescripción para los profesionales, con el objetivo de evitar futuros problemas de arritmias graves inducidas por medicamentos.

Si bien es cierto que los principales autores que describieron la medida del QT como factor de riesgo para tener arritmias malignas fueron hace ya un siglo, en 1920, Bazzet y Fridericia, estas están siendo relegadas a un segundo plano (287), sobre todo la primera por sobrevaloración del intervalo prolongado (288). En el caso de la fórmula de Fridericia, por el contrario, esta fórmula es la aceptada e impulsada, tanto por la FDA como por la EMA, para la investigación clínica del desarrollo de fármacos (289).

Desde estos grandes autores existen diversas fórmulas descritas por distintos autores para medir el intervalo QT y QT corregido. A día de hoy, son diversos autores los que consideran la fórmula de Framingham la más adecuada en todos los casos ($QT_c = QT + 0.154 (1-RR)$), aunque, como es lógico pensar, esta fórmula es poco práctica de manera manual en el quehacer diario del clínico, pero sí necesaria.

Nuestra insistencia en desarrollar y exponer este apartado es sencilla: si no se realiza una correcta y adecuada interpretación del electrocardiograma por parte de los notificadores y sobre todo del intervalo QT, las notificaciones realizadas bajo sospecha podrían ser etiquetada de manera errónea. Este motivo nos lleva de nuevo a impulsar la necesidad de poder contrastar las pruebas complementarias en las que se basa el tipo de notificaciones de nuestro estudio.

Mejorar la recogida de datos en las notificaciones espontáneas pudiendo aportar material necesario para la valoración de la notificación, como es el electrocardiograma en las sospechas de arritmias, podría mejorar la calidad e interpretación de los datos.

8. CONCLUSIONES

Las arritmias inducidas por fármacos más frecuentemente notificadas son las de origen supraventricular. Dentro de este gran grupo y de manera global, la fibrilación auricular es la arritmia inducida más frecuente. En segundo lugar figuran los bloqueos auriculoventriculares. Las arritmias de origen ventricular representan el tercer lugar.

Las notificaciones específicas de arritmias graves como RAM son ligeramente más frecuentes en los hombres que en las mujeres en nuestro país, al contrario de lo que ocurre en la mayoría de los estudios generales de reacciones adversas a medicamentos.

La edad mayor a 65 años, en asociación con la polifarmacia, son factores de riesgo para sufrir una arritmia como RAM. Los factores de riesgo son determinantes en la asociación entre fármaco y generación de arritmias graves. Entre ellos la edad, la polifarmacia y las enfermedades de base son los más importantes.

La dexametasona por distintas vías de administración, es el principio activo farmacológico que más frecuentemente está notificado en España como fármaco asociado a la aparición de arritmias graves, frecuentemente en asociación. Las vacunas administradas como prevención para la pandemia COVID-19 figuran en segundo lugar, si bien este hecho necesita de estudios ulteriores que lo confirmen. En tercer lugar se halla el betabloqueante bisoprolol.

El Grupo C cardiovascular de la clasificación ATC, es el grupo terapéutico más frecuentemente recogido en las notificaciones espontáneas. Dentro de este grupo, los betabloqueantes y la digoxina son los más comúnmente notificados.

Los fármacos antiarrítmicos son un subgrupo frecuentemente notificado y pueden ser proarritmogénicos en presencia de factores de riesgo asociados como la administración conjunta con otros fármacos, edad, alteraciones iónicas y otros.

Los fármacos betabloqueantes parecen tener una asociación establecida para generar posibles bloqueos auriculoventriculares, incluso por vía tópica oftálmica.

La vía de administración oftálmica presenta asociación entre los fármacos y grupos más frecuentemente notificados y la generación de arritmias, incluyendo dexametosona, quinolonas y betabloqueantes.

Las vacunaciones y tratamientos administrados durante la pandemia COVID-19 han podido generar arritmias como RAM.

Parece existir asociación entre algunos fármacos y la prolongación del intervalo QT a la hora de poder generar arritmias malignas, pero no es una asociación directa que ocurra siempre. Esta asociación sería mayor si existen factores de riesgo asociados como la edad, factores genéticos, cardiopatías u otras enfermedades concomitantes.

La asociación entre fármacos potencialmente arritmogénicos es un factor conocido y potencialmente evitable. La prevención de arritmias inducidas por medicamentos implica una evaluación detallada del historial médico del paciente, la consideración de factores de riesgo y la selección óptima de fármacos.

Se necesitan más estudios, tanto preclínicos como clínicos, para poder analizar más en profundidad los factores asociados en las arritmias generadas como RAM, para poder aislar factores como la polifarmacia y pluripatología, que actúan como factores de confusión.

La posibilidad de adjuntar pruebas complementarias como el electrocardiograma en la notificación espontánea de una RAM podría mejorar la interpretación y análisis de los datos.

La terminología MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) aunque dota de gran sensibilidad para la detección de RAM al sistema internacional de farmacovigilancia, es una limitación para el análisis clínico específico de las arritmias cardíacas inducidas por fármacos.

Las notificaciones espontáneas de arritmias graves como reacciones adversas a medicamentos permiten generar señales de alerta que pueden ayudar a mejorar los sistemas de control y Farmacovigilancia.

Fomentar la notificación de las RAM y el análisis y evaluación posterior de las mismas, puede contribuir a mejorar la prescripción farmacológica, así como a sugerir modificaciones en las indicaciones, contraindicaciones e interacciones de los medicamentos, aumentando la seguridad de uso adecuado.

9. Bibliografía.

1. World Health Organization. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074323>.
2. Ramalho D, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(5):435-46.
3. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure. *Circulation*. 2016;134(6):e32-69.
4. Auraaen A, Slawomirski L, Klazinga N. The economics of patient safety in primary and ambulatory care : Flying blind. In: OECD Health Working Papers,106 [Internet]. Paris: OECD Publishing. 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/baf425ad-en>
5. Mladěnka P, Applová L, Patočka J, Costa VM, Remiao F, Pourová J, et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Med Res Rev*. 2018;38(4):1332-403.
6. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Lynge TH, Wissenberg M, Glinge C, et al. Sudden Cardiac Death: Pharmacotherapy and Proarrhythmic Drugs: A Nationwide Cohort Study in Denmark. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(5):473-81.
7. Selzer A, Wray HW. Quinidine Syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*. 1964;30(1):17-26.
8. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, et al. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214-33.
9. Wang F, Zhou B, Sun H, Wu X. Proarrhythmia associated with antiarrhythmic drugs: a comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol*. 2023;14:1170039.
10. Camm AJ. Hopes and disappointments with antiarrhythmic drugs. *Int J Cardiol*. 2017;237:71-4.
11. Celaya MC, Basterra JM. Medicamentos y prolongación del intervalo QT.

- Boletín Inf Farmacoter Navarra [Internet]. 2013;21(1). Disponible en:
https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/C6A41120-7788-42D3-8374-38A8F2C8D727/257184/Bit_v21n1.pdf
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad. Ondansetrón: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso [Internet]. 10 de agosto de 2012. Referencia: MUH (FV), 14/2012. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/ni-muh_fv_14-2012/
 13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Domperidona y riesgo cardiaco: restricciones en las condiciones de autorización [Internet]. 10 de marzo de 2014. Referencia: MUH (FV), 4/2014. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh_fv_04-2014-domperidona/
 14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma [Internet]. 2 de diciembre de 2011. Referencia MUH (FV), 23/2011. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_23-2011.pdf
 15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma [Internet]. 27 de octubre de 2011. Referencia: MUH (FV), 19/2011. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_19-2011.pdf
 16. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the Cardiotoxic Actions of Terfenadine. JAMA. 1993;269(12):1532-6.
 17. Driscoll MD, Clément N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. Drug Saf. 2001;24(8):575-85.
 18. Konstantopoulou A, Tsirikas S, Asvestas D, Korantzopoulos P, Letsas KP. Mechanisms of drug-induced proarrhythmia in clinical practice. World J Cardiol. 2013;5(6):175-85.
 19. Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: does ethnicity of the thorough QT study population matter?. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(2):347-58.
 20. Kannankeril, Roden DM, Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. Sibley D, editor. Pharmacol Rev. 2010;62(4):760 LP - 781.
 21. Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. N Engl J Med.

- 2004;350(10):1013-22.
22. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8):1047-60.
 23. Flórez J, Armijo J, Medivilla A. *Farmacología Humana*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2013.1216p.
 24. Gomes D, Herdeiro MT, Ribeiro-Vaz I, Ferreira PL, Roque F. Adverse Drug Reactions and Potentially Inappropriate Medication in Older Patients: Analysis of the Portuguese Pharmacovigilance Database. *J Clin Med*. 2022;11(8):2229.
 25. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230.
 26. Homero G. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. *Rev. Méd. Clín. Condes*. 2012; 23(1): 31-35.
 27. Jiménez-Pérez MC, Caballero-Cruz G, Góngora-Valdés J, Iglesias-Sordo G, Galardy-Díaz J. Polifarmacia y adherencia farmacológica en adultos del Policlínico Docente “Louis Pasteur”. *Univ Méd Pinareña [Internet]*. 2021;17(2):e730. Disponible en:
<https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/730>
 28. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson P V, Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005;293(11):1348-58.
 29. Villafaina Barroso A, Gavilán Moral E. Polimedición e inadecuación farmacológica: ¿dos caras de la misma moneda?. *Pharm Care Espana [Internet]*. 2011;13(1):23-9. Disponible en:
<https://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/29>.
 30. Villafaina A, Gavilan E. Pacientes polimeditados frágiles, un reto para el sistema sanitario. *Inf Ter Nac Salud [Internet]*. 2011;35(4):114-23. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/PolimeditadosVol35n4.pdf.
 31. Ukkonen M, Jämsen E, Zeitlin R, Pauniah SL. Emergency department visits in older patients: a population-based survey. *BMC Emerg Med*. 2019;19(1):20.
 32. Ruiz-Ramos J, Santolaya-Perrín R, García-Martín Mª Á, Sempere-Serrano P, Alonso-Díaz M, Calderón-Hernanz B. Prevalence of adverse drug events in

- emergency departments. FARM-URG multi-center project. Farm Hosp [Internet]. 2021;45(4):176-9. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/34218762>
33. Ramírez-Pérez A, Ramírez-Pérez JF, Borrell-Zayas J. Polifarmacia e interacciones medicamentosas potenciales en el adulto mayor, una polémica en la prescripción. Revista Cubana de Farmacia [Internet]. 2019; 52(2):1-15. Disponible en: <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/335>
 34. Ministerio de Sanidad. Sistema de cuentas de salud 2021: Principales resultados [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/SCSpri ncipalesResultados.pdf>
 35. Lai S-W, Liao K-F, Liao C-C, Muo C-H, Liu C-S, Sung F-C. Polypharmacy Correlates With Increased Risk for Hip Fracture in the Elderly A Population-Based Study. Medicine. 2010;89(5):295-9.
 36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
 37. Salive ME. Multimorbidity in Older Adults. Epidemiol Rev. 2013;35:75-83.
 38. Jutley GS, Pucci M, Ferner RE, Coleman JJ. Adverse drug reactions and interactions. Medicine. 2024;52(1):15-22.
 39. Letsas KP, Kavouras C, Kollias G, Tsikrikas S, Korantzopoulos P, Efremidis M, et al. Drug-Induced Brugada Syndrome by Noncardiac Agents. Pacing Clin Electrophysiol. 2013;36(12):1570-7.
 40. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. Drug Saf. 2015;38(5):437-53.
 41. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients A Meta-analysis of Prospective Studies. JAMA . 1998;279(15):1200-5.
 42. Instituto Nacional de Estadística (INE). Notas de prensa. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2016 [Internet]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf
 43. Behr ER, Roden D. Drug-induced arrhythmia: pharmacogenomic prescribing?. Eur Heart J. 2013;34(2):89-95.
 44. Ramirez AH, Shaffer CM, Delaney JT, Sexton DP, Levy SE, Rieder MJ, et al. Novel rare variants in congenital cardiac arrhythmia genes are frequent in drug-

- induced torsades de pointes. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(4):325-9.
45. Barnes BJ, Hollands JM. Drug-induced arrhythmias. *Crit Care Med.* 2010;38(6 Suppl): S188-97.
 46. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867.
 47. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace.* 2006;8(9):746-837.
 48. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace.* 2018;20(5):731-732an.
 49. Roden DM, Johnson JA, Kimmel SE, Krauss RM, Medina MW, Shuldiner A, et al. Cardiovascular Pharmacogenomics. *Circ Res.* 2011;109(7):807-20.
 50. Frommeyer G, Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(1):36-47.
 51. Petropoulou E, Jamshidi Y, Behr ER. The genetics of pro-arrhythmic adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(4):618-25.
 52. Haverkamp W, Wichter T, Chen X, Hördt M, Willems S, Rotman B, et al. Proarrhythmische Effekte von Antiarrhythmika [The pro-arrhythmic effects of anti-arrhythmia agents]. *Z Kardiol [Internet].* 1994;83 (Suppl 5):75-85.

Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/7846949>

53. Narayanan K, Chugh SS. The 12-lead electrocardiogram and risk of sudden death: current utility and future prospects. *Europace*. 2015;17(suppl2):ii7-13.
54. Kawabata Mokoyama Y, Sasaki T, Tao S, Ihara K, Shirai Y, et al. Severe iatrogenic bradycardia related to the combined use of beta-blocking agents and sodium channel blockers. *Clin Pharmacol*. 2015;7:29-36.
55. Saenen JB, Vrints CJ. Molecular aspects of the congenital and acquired Long QT Syndrome: Clinical implications. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(4):633-46.
56. Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and torsade de pointes: recent advances. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22(1):39-43.
57. Johnson JA, Cavallari LH, Beitelshes AL, Lewis JP, Shuldiner AR, Roden DM. Pharmacogenomics: Application to the Management of Cardiovascular Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(4):519-31.
58. Villén N, Roso-Llorach A, Gallego-Moll C, Danes-Castells M, Fernández-Bertolin S, et al. Polypharmacy Patterns in Multimorbid Older People with Cardiovascular Disease: Longitudinal Study. *Geriatrics (Basel)*. 2022;7(6):141.
59. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1432-44.
60. Vaughan Williams EM. Classifying Antiarrhythmic Actions: By Facts or Speculation. *J Clin Pharmacol*. 1992;32(11):964-77.
61. Miranda Hidalgo MR. Tratamiento con antiarrítmicos. Actualización. Ojo de Markov [Internet]. 2018;72:1-6. (acceso 7 de marzo de 2019). Disponible en: https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/terapeutica/ojo-markov/tratamiento-antiarritricos-actualizacion.ficheros/1079291-Ojo de Markov 72_Tratamiento con antiarrítmicos-Actualización.pdf
62. Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL-H. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation*. 2018;138(17):1879-96.
63. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. Braunwald, tratado de cardiología : texto de medicina cardiovascular. 11ª ed. Elsevier; 2019. 2056p.
64. DeMazumder D, Tomaselli GF. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias In: Hill JA, Olson EN, ed. *Muscle*, Vol 2: Fundamental biology and mechanisms of disease. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2012.pp.583-99.
65. Hall JE, Hall ME. Tratado de fisiología médica. 14ª ed. Elsevier España; 2021.

1152p.

66. Waller AD. A Demonstration on Man of Electromotive Changes accompanying the Heart's Beat. *J Physiol*.1887;8(5):229-34.
67. Einthoven W. The different forms of the human electrocardiogram and their signification. *Lancet*.1912;179(4622):853-61.
68. EKG. Viaje al corazón de las palabras. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2019;72(10):796. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-ekg-articulo-S0300893219301289>
69. Carmona-Puerta R, Lorenzo-Martínez E. El nodo sinusal normal: Lo que ahora sabemos. *CorSalud* [Internet].2020; 12(4):415-424. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/736>
70. Dalcame. Grupo de Investigación Biomédica [Internet]. Disponible en: <https://www.dalcame.com/ecg.html>
71. van Hoeijen DA, Blom MT, Tan HL. Cardiac sodium channels and inherited electrophysiological disorders: an update on the pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(13):1875-87.
72. Cubas WS, Carrion-Arcela JP, Rosadio-Portilla LG, Murillo-Pérez L, Soplopucopalacios C, Quiroz-Sánchez F. Levosimendán y el síndrome de bajo gasto cardiaco postcardiotomía: ¿evidencia indiscutible o mera coincidencia estadística? *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc*. 2021;2(1):74-76.
73. Tamargo J. Nuevos fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (aventuras,desastres y alegrías). *An RANM*. 2021;138(01): 44–51.
74. Goyal V, Jassal DS, Dhalla NS. Pathophysiology and prevention of sudden cardiac death. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015;94(3):237-44.
75. Apte N, Kalra DK. Pharmacotherapy in Ventricular Arrhythmias. *Cardiology*. 2023;148(2):119-30.
76. Lozano JA. Arritmias cardíacas y su tratamiento. *Offarm* [Internet]. 2001;20(11):96-105. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-arritmias-cardiacas-su-tratamiento-13023366>
77. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994–1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart*. 2001;86(3):284 LP - 288.
78. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for

- rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
79. Birch S, Lu C. Ergometrine-induced atrial fibrillation at caesarean section. *BMJ Case Rep*. 2019;12(2).
 80. Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211228.
 81. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ*. 2018;362:k3426.
 82. Yuan M, Tse G, Zhang Z, Han X, Wu WKK, Li G, et al. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2018;36(6):e12475.
 83. Tisdale JE. Supraventricular arrhythmias. In: Tisdale JE, Miller DA (eds). *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection and Management*. 3rd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 569–616 p.
 84. Muñoz Castellano J. Síndrome de QT largo y Torsade de Pointes. *Emergencias*. 2004;16:85–92.
 85. Gavin D P, Gräsner J-T, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. *Resuscitation*. 2021;161:1-60. Erratum in: *Resuscitation*. 2021 May 4;163:97-98.
 86. Berul CI, SP S, PJ Z, ME J. Acquired long QT syndrome: Definitions, pathophysiology, and causes. UpToDate® [internet]. 2013. (acceso 26 de agosto de 2019). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acquired-long-qt-syndrome-definitions-pathophysiology-and-causes/print>.
 87. Awamleh-García P, Alonso-Martín JJ, Graupner-Abad C, Jiménez-Hernández RM, Curcio-Ruigómez A, Talavera-Calle P, et al. Prevalence of Electrocardiographic Patterns Associated With Sudden Cardiac Death in the Spanish Population Aged 40 Years or Older. Results of the OFRECE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(10):801-7.
 88. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(1):16-23.
 89. Mazzanti A, Priori SG. Diagnosis of Long QT Syndrome: Time to Stand Up!. *Rev Española Cardiol*. 2017;70(11):898-900.
 90. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Síndrome de Brugada. *Rev*

- Española Cardiol. 2009;62(11):1297-315.
91. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111(5):659-70.
 92. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular Basis for the Brugada Syndrome and Other Mechanisms of Arrhythmogenesis Associated With ST-Segment Elevation. *Circulation*. 1999;100(15):1660-6.
 93. Fish JM, Antzelevitch C. Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2004;1(2):210-7.
 94. Tada T, Kusano KF, Nagase S, Banba K, Miura D, Nishii N, et al. The relationship between the magnitude of T wave alternans and amplitude of the corresponding T wave in patients with Brugada syndrome. *Journal Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;19(4):E33.
 95. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic Short QT Interval: A New Clinical Syndrome?. *Cardiology*. 2001;94(2):99-102.
 96. Brugada R, Hong K, Cordeiro JM, Dumaine R. Short QT syndrome. *CMAJ*. 2005;173(11):1349-54.
 97. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*. 2004;109(1):30-5.
 98. Vidrio-Villaseñor R, Rodríguez-Salazar EA, Hernández-González MA, Luna-Montalbán R, Bernal-Ruiz EA, Solorio-Meza SE. Intervalo electrocardiográfico como predictor de arritmias graves en pacientes con miocardiopatía dilatada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(Suppl 2):S127-34.
 99. Wiśniowska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect-comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016;17(1):12.
 100. Jayasinghe R, Kovoov P. Drugs and the QTc interval. *Aust Prescr [Internet]*. 2002;25:63-5. [Acceso 26 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://australianprescriber.tg.org.au/articles/drugs-and-the-qtc-interval.html>
 101. Garson AJ. How to measure the QT interval--what is normal?. *Am J Cardiol*. 1993;72(6):14B-16B.
 102. Fridericia LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen

- Menschen und bei Herzkranken. Acta Med Scand. 1920;53(1):469-86.
103. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart. 1920;7:353-70.
 104. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. C. J Am Coll Cardiol. 2009;53(11):982-91.
 105. Lanza Tarricone G. Fórmulas para el QT corregido y consideraciones clínicas . Gac Méd Caracas [Internet]. 2008;116(3):224-234. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622008000300006&lng=es.
 106. Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SAMIUC). Cálculo del QT corregido (QTc) [Internet]. Disponible en: <https://www.samiuc.es/calculo-del-qt-corregido-qt/>
 107. American Heart Association (AHA) [Internet]. Disponible en: <https://www.heart.org/>
 108. Heart Rhythm Society (HRS) [Internet]. Disponible en: <https://www.hrsonline.org/>
 109. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT Syndrome and Electrophysiology of Torsade de Pointes. Arrhythmia Electrophysiol Rev. 2019;8(2):122-30.
 110. European Medicines Agency. IICH guideline E14/S7B on clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential-questions & answers Step 2b [Internet]. 2020. EMA/CHMP/ICH/415588/2020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e14-clinical-evaluation-qt-qt-c-interval-prolongation-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-drugs-scientific-guideline>
 111. Jamshidi Y, Nolte IM, Dalageorgou C, Zheng D, Johnson T, Bastiaenen R, et al. Common Variation in the NOS1AP Gene Is Associated With Drug-Induced QT Prolongation and Ventricular Arrhythmia. J Am Coll Cardiol. 2012;60(9):841-50.
 112. Niemeijer MN, van den Berg ME, Eijgelsheim M, Rijnbeek PR, Stricker BH. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. Drug

- Saf. 2015;38(10):855-67.
113. Heist EK, Ruskin JN. Drug-induced proarrhythmia and use of QTc-prolonging agents: Clues for clinicians. *Hear Rhythm*. 2005;2(11):S1-8.
 114. Bohnen MS, Peng G, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ, et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiol Rev*. 2017;97(1):89-134.
 115. Bjerregaard P, Gussak I. Short QT syndrome. *Ann noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(4):436-40.
 116. Cozza K, Armstrong S, Oesterheld J. Principios de Interacción Farmacológica para la Práctica Médica. Barcelona: Ars Médica; 2005. pp.83-108.
 117. Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(7):e15-30.
 118. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Definiciones y conceptos [Internet]. 2015. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/notificacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-ram-de-uso-humano/notificasospechas-ram-profsanitarios/#NSRAPS_que_RAM
 119. European Medicines Agency. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) - Annex I - Definitions (Rev 4) [Internet]. 2017. EMA/876333/2011 Rev 4*. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4-superseded_en.pdf
 120. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/notificacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-ram-de-uso-humano/notificasospechas-ram-profsanitarios/>
 121. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado, nº 178, (27/7/2013). Referencia: BOE-A-2013-8191.
 122. Bailey C, Peddie D, Wickham ME, Badke K, Small SS, Doyle-Waters et al.

- Adverse drug event reporting systems: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(1):17-29.
123. Durrieu G, Jacquot J, Mège M, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Montastruc F, et al. Completeness of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports Sent by General Practitioners to a Regional Pharmacovigilance Centre: A Descriptive Study. *Drug Saf*. 2016;39(12):1189-95.
124. Bandekar MS, Anwikar SR, Kshirsagar NA. Quality check of spontaneous adverse drug reaction reporting forms of different countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(11):1181-5.
125. European Medicines Agency. Good pharmacovigilance practices (GVP) [internet]. 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices-gvp>.
126. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: *Principios de epidemiología de medicamentos*. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; 1993. pp.1-15.
127. Wahab AI, Pratt LN, Kalisch ML, Roughead EE. The Detection of Adverse Events in Randomized Clinical Trials: Can we Really Say New Medicines are Safe?. *Curr Drug Saf*. 2013;8(2):104-13.
128. Alomar M, Tawfiq AM, Hassan N, Palaian S. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future. *Ther Adv drug Saf*. 2020;11:2042098620938595.
129. Choi JY, Choi JH, Kim MG, Rhie SJ. Signal Detection of Adverse Drug Reactions of Cephalosporins Using Data from a National Pharmacovigilance Database. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(5):425.
130. Elizondo Rivas G, de Agapito Vicente C, Viñuales Lorient A, Ochando Ortiz G. Farmacovigilancia durante la pandemia de COVID-19. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra [Internet]*. 2023; 249-60. Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/100121/72879>.
131. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>.

132. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Información acerca del uso de hidroxiclороquina para el tratamiento de COVID-19 [Internet]. 2 de junio de 2020. Referencia: AEMPS 18/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2020/docs/Nl-AEMPS-18-2020-hidroxiclороquina.pdf>
133. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/que-es-el-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/>
134. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (CTSEFVH) [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/comites-tecnicos-de-la-aemps/comite-tecnico-del-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano-ctsefvh/>
135. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Buenas prácticas del sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/Buenas-practicas-farmacovigilancia-SEFV-H.pdf>
136. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development>
137. World Health Organization [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/>
138. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos [Internet]. Disponible en: <https://www.notificaram.es/Pages/CCAA.aspx#no-back-button>.
139. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información sobre el acceso a los datos de FEDRA [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-sobre-el-acceso-a-los-datos-de-fedra/>.
140. European Medicines Agency. EudraVigilance [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance>

141. Uppsala Monitoring Centre (UMC). Individual Case Safety Reports and VigiBase-the vital importance of quality [Internet]. 2012 [citado 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://who-umc.org/media/163807/vigibase-the-vital-importance-of-quality-2017.pdf>
142. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) [Internet]. 2021 [citado 2 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.meddra.org/>
143. Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) [Internet]. 2023. Disponible en: <https://cioms.ch/>
144. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, et al. Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment of rheumatoid arthritis: a multinational, retrospective study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(11):e698-711.
145. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020;192(17):E450 LP-E453.
146. Soto-Becerra P, Culquichicón C, Hurtado-Roca Y, Araujo-Castillo R V. Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using observational data from a nationwide healthcare system in Peru. *medRxiv* [Internet]. 2020. Disponible en: medRxiv 2020.10.06.20208066.
147. Fernández Merjildo D, Lévano Díaz L, Zegarra Piérola J. Mortalidad por hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica de una unidad de cuidados intensivos de Lima. *Acta méd. Peru* [Internet]. 2021;38(3):163-8. Disponible en: <https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/2165>
148. Mayayo Vicente S, Rodriguez Salvanés F, Gallego Arenas A, Sánchez Gómez LM, Ruiz López M, Sierra García B, et al. Tratamiento farmacológico en tiempos de incertidumbre: uso de la hidroxiclороquina/cloroquina en el tratamiento de COVID-19. *Semergen* 2020;46(1):20-7.
149. European Medicines Agency. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes [Internet]. 2020 [citado 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-and-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-or-emergency-use-programmes>
150. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides:

- a systematic review. *Pharmazie*. 2010;65(9):631-40.
151. Lu ZK, Yuan J, Li M, Sutton SS, Rao GA, Jacob S, et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(2):295-303.
 152. Wayne AR, Katherine M, Kathi H, Arbogast Patrick G, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1881-90.
 153. UK government. Chloroquine and Hydroxychloroquine not licensed for coronavirus (COVID-19) treatment [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/chloroquine-and-hydroxychloroquine-not-licensed-for-coronavirus-covid-19-treatment>
 154. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de Seguridad. Cloroquina/Hidroxicloloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19 [Internet]. 22 de abril de 2020. Referencia: MUH (FV) 07/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/cloroquina-hidroxicloloroquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>
 155. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19 [Internet]. 2021; informe nº 9. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/sospechas-de-reacciones-adversas-notificadas-con-tratamientos-utilizados-en-covid-19/>
 156. Montano D. Frequency and Associations of Adverse Reactions of COVID-19 Vaccines Reported to Pharmacovigilance Systems in the European Union and the United States. *Front Public Health*. 2021;9:756633.
 157. Pari B, Babbili A, Kattubadi A, Thakre A, Thotamgari S, Gopinathannair R, et al. COVID-19 Vaccination and Cardiac Arrhythmias: A Review. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(9):925-40.
 158. Cocco N, Leibundgut G, Pelliccia F, Cammalleri V, Nusca A, Mangiacapra F, et al. Arrhythmias after COVID-19 Vaccination: Have We Left All Stones Unturned?. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10405.
 159. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información sobre el acceso a los datos de FEDRA. [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-sobre-el-acceso-a-los-datos-de-fedra/#>

160. Avedillo-Salas A, Pueyo-Val J, Fanlo-Villacampa A, Navarro-Pemán C, Lanuza-Giménez FJ, Ioakeim-Skoufa I, et al. Prescribed Drugs and Self-Directed Violence: A Descriptive Study in the Spanish Pharmacovigilance Database. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(5).
161. Pueyo-Val J, Avedillo-Salas A, Berdún-Viñegra P, Pueyo-Val OM, Fanlo-Villacampa A, Navarro-Pemán C, et al. Reports of Symptoms Associated with Supraventricular Arrhythmias as a Serious Adverse Drug Reaction in the Spanish Pharmacovigilance Database. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(8): 1161.
162. World Health Organization (WHO). Guidelines for ATC Classification and DDD assignment 2020 [Internet]. Oslo, Norway: Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Internet]. 2019. Disponible en: <https://atcddd.fhi.no/>
163. Saladrigas MV. El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano. Panace@ [Internet]. 2004 [citado 19 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.tremedica.org/wp-content/uploads/n15_tribuna-Saladrigas.pdf
164. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Listados de principios activos por grupos ATC* e incorporación del pictograma de la conducción [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/ciudadania/medicamentos-y-conduccion/industria_etiquetado_conduccion_listadosprincipios/
165. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe sobre sospechas de reacciones adversas notificadas a medicamentos de uso humano o acontecimientos adversos ocurridos después de la vacunación [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/informacion/>
166. Directiva 2010/84/UE Del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano 2010. Boletín Oficial de la Unión Europea L 348: 74-99, de 31/12/2010. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2010/348/L00074-00099.pdf>

167. Reglamento (UE) No 1235/2010 Del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) no 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos y el Reglamento (CE) no 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada. Diario Oficial de la Unión Europea L 348:1-16, de 31/12/201. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2010/348/L00001-00016.pdf>
168. Phansalkar S, Hoffman JM, Nebeker JR, Hurdle JF. Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: a meta-analysis and systematic review. *Am J Heal Pharm.* 2007;64(8):842-9.
169. Zurita-Garaicoechea A, Reis-Carvalho J, Ripa-Aisa I, Jiménez-Mendoza A, Díaz-Balén A, Oroviogoicoechea C. Rol de las enfermeras en la notificación de reacciones adversas medicamentosas. *Enfermería Clínica.* 2015;25(5):239-44.
170. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia [Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system]. *Med Clin (Barc).* 2016;147(10):461-464.
171. Arriagada L, Carrasco T, Araya M. Polifarmacia y deprescripción en personas mayores. *REV. MED. CLIN. CONDE* [Internet]. 2020;31(2):204-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.02.007>
172. van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(7):457-64.
173. Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR. Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):565-71.
174. Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira E, Carretero Accame E. Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario. *Farm Hosp* [Internet]. 2011;35(5):236-43. Disponible en: DOI: 10.1016/j.farma.2010.08.003
175. De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, Recanatini M, Montanaro N. Safety of non-

- antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview. *Drug Saf.* 2002;25(4):263-86.
176. Hreiche R, Morissette P, Turgeon J. Drug-induced long QT syndrome in women: Review of current evidence and remaining gaps. *Gend Med.* 2008;5(2):124-35
 177. Morissette P, Hreiche R, Turgeon J. Drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes. *Can J Cardiol.* 2005;21(10):857-64.
 178. Ye L, Yang-Huang J, Franse CB, Rukavina T, Vasiljev V, Mattace-Raso F, et al. Factors associated with polypharmacy and the high risk of medication-related problems among older community-dwelling adults in European countries: a longitudinal study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):841.
 179. Rodrigues MCS, Oliveira C de. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. Vol. 24, *Rev Lat Am Enfermagem.* 2016;24:e2800.
 180. Abdela OA, Bhagavathula AS, Getachew H, Kelifa Y. Risk factors for developing drug-related problems in patients with cardiovascular diseases attending Gondar University Hospital, Ethiopia. *J Pharm Bioallied Sci.* 2016;8(4):289-95.
 181. Al Hashar A, Al-Senawi H, Al Mahrizi A, Al-Hatrushi M. Prevalence and Covariates of Polypharmacy in Elderly Patients on Discharge from a Tertiary Care Hospital in Oman. *Oman Med J.* 2016;31(6):421-5.
 182. Martínez-Arroyo JL, Gómez-García A, Saucedo-Martínez D. Polypharmacy prevalence and potentially inappropriate drug prescription in the elderly hospitalized for cardiovascular disease. *Gac Med Mex.* 2014;150(Suppl 1):29-38.
 183. Monteiro C, Dias B, Vaz-Patto M. Headache as an Adverse Reaction to the Use of Medication in the Elderly: A Pharmacovigilance Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2674.
 184. O’Laughlin JP, Mehta PH, Wong BC. Life Threatening Severe QTc Prolongation in Patient with Systemic Lupus Erythematosus due to Hydroxychloroquine. *Case Reports Cardiol.* 2016;2016:4626279.
 185. Moss AJ. The QT Interval and Torsade de Pointes. *Drug Saf.* 1999;21(Suppl 1):5-10.
 186. Malik M. Errors and misconceptions in ECG measurement used for the detection of drug induced QT interval prolongation. *J Electrocardiol.* 2004;37:25-33.
 187. Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib

- SM, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med*. 2003;114(2):135-41.
188. Sommer J, Seeling A, Rupprecht H. Adverse Drug Events in Patients with Chronic Kidney Disease Associated with Multiple Drug Interactions and Polypharmacy. *Drugs Aging*. 2020;37(5):359-72.
 189. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(4):259-69.
 190. Roberts JD, Soliman EZ, Alonso A, Vittinghoff E, Chen LY, Loehr L, et al. Electrocardiographic intervals associated with incident atrial fibrillation: Dissecting the QT interval. *Hear Rhythm*. 2017;14(5):654-60.
 191. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J*. 2007;28(16):1962-7.
 192. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1303-9.
 193. Minoura Y, Kobayashi Y, Antzelevitch C. Drug-induced Brugada syndrome. *J Arrhythm*. 2013;29(2):88-95.
 194. Sebastian Aldeanueva M, Álvarez García M. Medicamentos y prolongación del intervalo QT. Ojo de Markov [Internet]. 2015;39:1-8 [citado 7 de marzo de 2019]. Disponible en:
<https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/terapeutica/ojo-markov/medicamentos-prolongacion-intervalo-qt>
 195. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradiarritmias y bloqueos de la conducción. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2012;65(7):656-67. Disponible en:
<https://www.revespcardiolo.org/es-bradiarritmias-bloqueos-conduccion-articulo-S0300893212001789>
 196. Khan Q, Ismail M, Haider I, Ali Z. Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug–drug interactions in a cohort of medical inpatients. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1):109-15.
 197. Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care*. 2013;28(3):243-9.

198. Pratt CM, Moyé LA. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Circulation*. 1995;91(1):245-7.
199. Santi T, Beck C, da Silva R, Zeitoun R, Tonel J, Reis D. Error de medicación en un hospital universitario: percepción y factores relacionados. *Enferm Glob [Internet]*. 2014; 13(35):160-171. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412014000300010
200. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J-C, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1091-9
201. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Ivabradina (Corlentor® , Procolaran®): Restricciones de uso en pacientes con angina de pecho crónica estable. Información para profesionales sanitarios [Internet]. 7 de noviembre de 2014. Referencia: MUH (FV), 17/2014 Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_17-ivabradina.pdf
202. Özcan K, Baris G, Ilker TA, Servet A, Ahmet E, Ercan T, et al. Management and outcome of topical beta-blocker-induced atrioventricular block : cardiovascular topics. *Cardiovasc J Afr*. 1 de noviembre de 2015;26(6):210-3.
203. Wang Z, Denys I, Chen F, Cai L, Wang X, Kapusta DR, Lv et al. Complete atrioventricular block due to timolol eye drops: a case report and literature review. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20(1):73
204. Abbas SA, Hamadani SM, Ahmad U, Desai A, Kitchloo K. Ophthalmic Timolol and Hospitalization for Symptomatic Bradycardia and Syncope: A Case Series. *Cureus*. 2020;12(3):e7270.
205. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2006;21(1):30-8.
206. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering L V, Frasure-Smith N, et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations. *Circulation*. 2014;129(12):1350-69.
207. Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. *CNS Drugs*. 2020;34(11):1133-47.

208. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications. *Psychosomatics*. 2013;54(1):1-13
209. Zamboni L, Portoghese I, Casari R, Fusina F, Santin L, Lecca LI, et al. High-dose benzodiazepine use and QTc interval prolongation, a latent class analysis study. *Sci Rep*. 2024;14(1):155.
210. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide) [Internet]. 2017. [acceso 11 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-associated-high-doses-celexa-citalopram>
211. Biffi A, Rea F, Scotti L, Mugelli A, Lucenteforte E, Bettiol A, et al. Antidepressants and the risk of arrhythmia in elderly affected by a previous cardiovascular disease: a real-life investigation from Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(1):119-29.
212. Biffi A, Rea F, Scotti L, Lucenteforte E, Vannacci A, Lombardi N, et al. Antidepressants and the Risk of Cardiovascular Events in Elderly Affected by Cardiovascular Disease: A Real-Life Investigation From Italy. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(2).
213. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*. 2018;59(2):105-22.
214. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ*. 2013;346:f288.
215. Do A, Noohi S, Elie D, Mahdanian AA, Yu C, Segal M, et al. Health Canada Warning on Citalopram and Escitalopram-Its Effects on Prescribing in Consultation-Liaison Psychiatry. *Psychosomatics*. 2016;57(1):57-63.
216. Crépeau-Gendron G, Brown HK, Shorey C, Madan R, Szabuniewicz C, Koh S, et al. Association between citalopram, escitalopram and QTc prolongation in a real-world geriatric setting. *J Affect Disord*. 2019;250:341-5.
217. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms [Internet]. 2013 . Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety->

218. Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Yin Chen C. Azithromycin-Induced Torsade De Pointes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(12):1579-82.
219. Russo V, Puzio G, Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. *Acta Biomedica : Atenei Parmensis.* 2006;77(1):30-2.
220. Samarendra P, Kumari S, Evans SJ, Sacchi TJ, Navarro V. QT Prolongation Associated with Azithromycin/Amiodarone Combination. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(10):1572-4.
221. Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A, Nazari R, Fisher JD. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol.* 2007;18(3):243-6.
222. Štalekar M, Nolin TD. Antimicrobial-Associated QT Interval Prolongation: Pointes of Interest. *Clin Infect Dis.* 2006;43(12):1603-11
223. Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F. Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(6):512-8.
224. Simkó J, Csilek A, Karászi J, Lőrincz I. Proarrhythmic Potential of Antimicrobial Agents. *Infection.* 2008;36(3):194-206.
225. Owens J, Robert C. Antimicrobial-Associated QT Interval Prolongation: Pointes of Interest. *Clin Infect Dis.* 2006;43(12):1603-11.
226. Owens Jr. RC, Ambrose PG. Antimicrobial Safety: Focus on Fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2005;41(Supplement_2):S144-57.
227. Bai AD, Wilkinson A, Almufleh A, Rai M, Razak F, Verma AA, et al. Ceftriaxone and the Risk of Ventricular Arrhythmia, Cardiac Arrest, and Death Among Patients Receiving Lansoprazole. *JAMA Netw Open.* 2023;6(10):e2339893.
228. Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT) [Internet]. Disponible en: www.CredibleMeds.org,
229. Echarte-Morales J, Minguito-Carazo C, Del Castillo-García S, Borrego-Rodríguez J, Santamarta MR, Muñoz-Sánchez E, et al. Efecto de la hidroxicloloroquina, azitromicina y lopinavir/ritonavir en el intervalo QT en pacientes con infección por covid-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(1):151.
230. Oren O, Neilan TG, Fradley MG, Bhatt DL. Cardiovascular Safety Assessment in Cancer Drug Development. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(24):e024033.
231. Graffagnino J, Kondapalli L, Arora G, Hawi R, Lenneman CG. Strategies to

- Prevent Cardiotoxicity. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(4):32.
232. Giordano G, Spagnuolo A, Olivieri N, Corbo C, Campagna A, Spagnoletti I, et al. Cancer drug related cardiotoxicity during breast cancer treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(8):1063-74.
233. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de Seguridad. Ibrutinib (Imbruvica): nuevas recomendaciones de uso para minimizar el riesgo de insuficiencia cardíaca y arritmias [Internet]. 2 de noviembre de 2022. Referencia: MUH(FV), 09/2022. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/ibrutinib-imbruvica-nuevas-recomendaciones-de-uso-para-minimizar-el-riesgo-de-insuficiencia-cardiaca-y-arritmias/ %09](https://www.aemps.gob.es/informa/ibrutinib-imbruvica-nuevas-recomendaciones-de-uso-para-minimizar-el-riesgo-de-insuficiencia-cardiaca-y-arritmias/%09)
234. Qiu Y, Jiang P, Huang Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms, monitoring, and prevention. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1242596.
235. Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, Talarico L, Rodriguez EM. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(6):1698-703.
236. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio de uso de medicamentos. Informes publicados [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>
237. Perel C, Grosembacher L. Metformina y sus efectos cardiovasculares. *Insuf card* [Internet]. 2021;16(2):60-70. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622021000200004&lng=es.
238. Labetoulle M, Frau É, Le Jeune C. Systemic adverse effects of topical ocular treatments. *Presse Med*. 2005;34(8):589-95.
239. Farkouh A, Frigo P, Czejka M. Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2433-41.
240. Vaajanen A, Vapaatalo H. A Single Drop in the Eye—Effects on the Whole Body?. *Open Ophthalmol J*. 2017;11:305-14.
241. Hernández-Arroyo MJ, Díaz-Madero A, Menacho-Miguel D. Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT. *Farm Hosp*. [Internet]. 2015;39(5): 227-239. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.7399/fh.2015.39.5.8381>.

242. Hripcsak G, Clayton PD, Jenders RA, Cimino JJ, Johnson SB. Design of a clinical event monitor. *Comput Biomed Res.* 1996;29(3):194-221.
243. Kane-Gill SL, Visweswaran S, Saul MI, Wong A-KI, Penrod LE, Handler SM. Computerized detection of adverse drug reactions in the medical intensive care unit. *Int J Med Inform.* 2011;80(8):570-8.
244. Barrios Alonso V. Papel de sacubitrilo-valsartán en el paciente ambulatorio - Sociedad Española de Cardiología [Internet]. 2018. Disponible en: <https://secardiologia.es/clinica/publicaciones/actualidad-cardiologia-clinica/abril-2018/9643-papel-de-sacubitrilo-valsartan-en-el-paciente-ambulatorio>
245. García Pinilla J. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida. PT-ENTRESTO/V1/27102016 [Internet]. 2016. Disponible en: <https://bit.ly/2qnRz5B>.
246. Morrow DA, Velazquez EJ, Desai AS, DeVore AD, Lepage S, Park J-G, et al. Sacubitril/Valsartan in Patients Hospitalized With Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(12):1123-32.
247. McGhie TK, Harvey P, Su J, Anderson N, Tomlinson G, Touma Z. Electrocardiogram abnormalities related to anti-malarials in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(4):545-51.
248. Gumilang RA, Siswanto, Anggraeni VY, Trisnawati I, Budiono E, Hartopo AB. QT interval and repolarization dispersion changes during the administration of hydroxychloroquine/chloroquine with/without azithromycin in early COVID 19 pandemic: A prospective observational study from two academic hospitals in Indonesia. *J Arrhythm.* 2021;37(5):1184-95.
249. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai M-C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1472-9
250. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Soo Kim B, Mansoor A, Mahmood E, et al. Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(6):e008662.
251. Otero MJ, Pérez-Encinas M, Tortajada-Goitia B, Rodríguez-Camacho JM, Plata

- Paniagua S, Fernández-Megía MJ, et al. Análisis del grado de implantación de las prácticas de prevención de errores de medicación en los hospitales españoles (2022). *Farm Hosp*. 2023;47(6):268-76.
252. Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc Res*. 2003;58(1):32-45.
 253. Salvador MR, Monteiro C, Pereira L, Duarte AP. Quality of Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions Sent to a Regional Pharmacovigilance Unit. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):3754.
 254. John A, Köpke K, Gerloff T, Mai I, Rietbrock S, Meisel C, et al. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(5):584-94.
 255. Kawamura M, Ohara S, Koike T, Iijima K, Suzuki H, Kayaba S, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism influences the preventive effect of lansoprazole on the recurrence of erosive reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(2):222-6.
 256. Wadelius M, Chen LY, Eriksson N, Bumpstead S, Ghori J, Wadelius C, et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Hum Genet*. 2007;121(1):23-34.
 257. Postema PG, Neville J, de Jong JS, Romero K, Wilde AA, Woosley RL. Safe drug use in long QT syndrome and Brugada syndrome: comparison of website statistics. *Europace*. 2013;15(7):1042-9.
 258. Safe drug use and the Brugada syndrome [Internet]. Disponible en: <https://www.brugadadrugs.org/>
 259. SADS Foundation. Sudden Arrhythmia Death Syndromes [Internet]. Disponible en: <https://sads.org>
 260. Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF, Morlan BW, Caraballo PJ, Ackerman MJ. Institution-Wide QT Alert System Identifies Patients With a High Risk of Mortality. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):315-25.
 261. Tan MS, Heise CW, Gallo T, Tisdale JE, Woosley RL, Antonescu CC, et al. Relationship between a risk score for QT interval prolongation and mortality across rural and urban inpatient facilities. *J Electrocardiol*. 2023;77:4-9.
 262. Kofron CM, Kim TY, Munarin F, Soepriatna AH, Kant RJ, Mende U, et al. A

- predictive in vitro risk assessment platform for pro-arrhythmic toxicity using human 3D cardiac microtissues. *Sci Rep*. 2021;11(1):10228.
263. Soepriatna AH, Navarrete-Welton A, Kim TY, Daley MC, Bronk P, Kofron CM, et al. Action potential metrics and automated data analysis pipeline for cardiotoxicity testing using optically mapped hiPSC-derived 3D cardiac microtissues. *PLoS One*. 2023;18(2):e0280406.
 264. Yang X, Papoian T. Moving beyond the comprehensive in vitro proarrhythmia assay: Use of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes to assess contractile effects associated with drug-induced structural cardiotoxicity. *J Appl Toxicol*. 2018;38(9):1166-76
 265. Koci B, Luerman G, Duenbostell A, Kettenhofen R, Bohlen H, Coyle L, et al. An impedance-based approach using human iPSC-derived cardiomyocytes significantly improves in vitro prediction of in vivo cardiotox liabilities. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;329:121-7.
 266. Arlett P, Straus S, Rasi G. Pharmacovigilance 2030: Invited Commentary for the January 2020 «Futures» Edition of Clinical Pharmacology and Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):89-91.
 267. Potts J, Genov G, Segec A, Raine J, Straus S, Arlett P. Improving the Safety of Medicines in the European Union: From Signals to Action. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(3):521-9.
 268. McNaughton R, Huet G, Shakir S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004221.
 269. Miralles Vera J, Mestres, Miralles C. Detección de errores de medicación mediante un programa de intervención farmacéutica informatizado. *Aten Farm*. 1999;1(1):9-15.
 270. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized Surveillance of Adverse Drug Events in Hospital Patients. *JAMA*. 1991;266(20):2847-51271.
Brown EG. Using MedDRA: implications for risk management. *Drug Saf*. 2004;27(8):591-602.
 272. Hill R, Star K, Norén N. A Comparison of MedDRA and WHOART for Signal Detection on a Database of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:S3-4.
 273. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for

- Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Understanding MedDRA The Medical Dictionary for Regulatory Activities. What is ICH ? [Internet]. 2013. Disponible en:
https://admin.meddra.org/sites/default/files/main_page_slideshow/meddra2013_0.pdf
274. ICH: an exclusive club of drug regulatory agencies and drug companies imposing its rules on the rest of the world. *Prescrire Int.* 2010;19(108):183-6.
 275. Le thésaurus MedDRA pour l'enregistrement des effets indésirables : un outil complexe et peu évalué. *Rev Prescrire.* 2016;36(393):536-40.
 276. Lombardi M, Carbone S, Del Buono MG, Chiabrando JG, Vescovo GM, Camilli M, et al. Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(4):e69-70.
 277. Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine ω -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2021;144(25):1981-90.
 278. Yan J, Liu M, Yang D, Zhang Y, An F. The most important safety risk of fish oil from the latest meta-analysis? *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(Suppl1):zwac056.186.
 279. Malik M, Camm AJ. Evaluation of Drug-Induced QT Interval Prolongation. *Drug Saf.* 2001;24(5):323-51.
 280. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Hear Rhythm.* 2005;2(6):569-74.
 281. Al-Khatib SM, LaPointe NMA, Kramer JM, Califf RM. What Clinicians Should Know About the QT Interval. *JAMA.* 2003;289(16):2120-7.
 282. Krøll J, Jespersen CHB, Kristensen SL, Fosbøl EL, Vinding NE, Lippert F, et al. Use of torsades de pointes risk drugs among patients with out-of-hospital cardiac arrest and likelihood of shockable rhythm and return of spontaneous circulation: A nationwide study. *Resuscitation.* 2022;179:105-13.
 283. Rodríguez García J, Coma Samartín R, Sánchez Sánchez V, Esteve Alderete JJ. El Holter implantable subcutáneo. Un nuevo instrumento para el diagnóstico del síncope de origen no determinado. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51(6):502-5.

284. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation*. 1991;83(6):1888-94.
285. Bednar MM, Harrigan EP, Ruskin JN. Torsades de pointes associated with nonantiarrhythmic drugs and observations on gender and QTc. *Am J Cardiol*. 2002;89(11):1316-9
286. Then MI, Tümena T, Sledziewska A, Gaßmann KG, Maas R, Fromm MF. Development in Prescriptions of Contraindicated and Potentially Harmful QT Interval–Prolonging Drugs in a Large Geriatric Inpatient Cohort From 2011 to 2021. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;113(2):435-45.
287. Rosenblum AL, Dremonas AC, Stockholm SC, Biondi NL. A Retrospective Analysis of Hospital Electrocardiogram Auto-Populated QT Interval Calculation. *Cureus*. 2020;12(7):e9317.
288. Indik JH, Pearson EC, Fried K, Woosley RL. Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval. *Heart Rhythm*. 2006;3(9):1003-7.
289. Shah RR. Drugs, QTc interval prolongation and final ICH E14 guideline : an important milestone with challenges ahead. *Drug Saf*. 2005;28(11):1009-28.
290. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) [Internet]. Disponible en: <https://www.sefh.es>
291. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2020. Manual de usuario Fedra 3.

10. ANEXOS Y TABLAS.

Anexo I. Medicamentos que pueden causar el fenotipo de Brugada. modificada de (193).

1. Medicamentos antiarrítmicos
<ul style="list-style-type: none">• Bloqueadores de canales de sodio• Medicamentos de clase IA (ajmalina, procainamida, disopiramida)• Medicamentos de clase IC (flecainida, propafenona)• Medicamentos de clase III (amiodarona)• antagonistas de los canales de calcio (verapamilo)• Betabloqueantes (propranolol)
2 Medicamentos antianginosos
<ul style="list-style-type: none">• antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, diltiazem)
3 Medicamentos psicotropos
<ul style="list-style-type: none">• Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, desipramina)• Fenotiazina• Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ISRS (fluoxetina)• Litio• Anticonvulsivantes (oxcarbazepina, clonazepam)• Antipsicóticos (trifluoperazina, loxapina)
4 Otros Medicamentos
<ul style="list-style-type: none">• Anestésicos (bupivacaína, propofol)• Antagonistas anti H1• Acetilcolina• Cocaína• Alcohol

Anexo II. Fármacos metabolizados por la vía de la la enzima CYP3A. Sustratos.
Adaptada (290).

Sustratos			
Alfentanilo	Diazepam	Progesterona	Risperidona
Alprazolam	Diclofenaco	Propafenona	Ritonavir
Amiodarona	Digoxina	Quetiapina	Ropinirol
Amitriptilina	Dihidroergotamina	Quinidina	Ropivacaina
Amlodipino	Diltiazem	Rabeprazol	Saquinavir
Amlodipino	Docetaxel	Reboxetina	Sertralina
Amprenavir	Domperidona	Repaglinida	Silbutramina
Aprepitant	Donezepilo	Rifabutina	Sildenafil
Aripiprazol	Dorzolamida	Rifampicina	Simvastatina
Atazanavir	Doxepina	Imipramina	Sirolimus
Atorvastatina	Doxiciclina	Indinavir	Tacrolimus
Bisoprolol	Doxorubicina	Isosorbide	Tamoxifeno
Bortezomid	Dutasterida	Isradipino	Tamsulosina
Bosentan	Efavirenz	Itraconazol	Telitromicina
Bromazepam	Eletriptan	Ketoconazol	Temsirolimus
Bromocriptina	Enalapril	Lansoprazol	Teniposido
Buprenorfina	Eplerenona	Letrozol	Teofilina
Buspirona	Ergotamina	Lidocaína	Terfenadina
Busulfan	Eritromicina	Loratadina	Testosterona
Carbamazepina	Escitalopram	Losartan	Ticlopidina
Ciclofosfamida	Esomeprazol	Lovastatina	Tolterodina
Ciclosporina	Estradiol	Metadona	Toremifeno
Cisaprida	Estrógenos conj	Miconazol	Tramadol
Citalopran	Etinilestradiol	Midazolam	Trazodona
Claritromicina	Etopósido	Mifepristona	Triazolam
Clobazam	Etosuximida	Mirtazapina	Trimetoprim
Clomipramina	Felodipino	Montelukast	Troleandomicina
Clonazepam	Fenofibrato	Nateglinida	Vardenafilo

Clorazepato	Finasterida	Nelfinavir	Venlafaxina
Clordiazepóxido	Fluoxetina	Nicardipino	Verapamilo
Clorfeniramina	Flurazepam	Nifedipina	Vinblastina
Cloroquina	Flutamida	Nimodipino	Vincristina
Cocaína	Fluticasona	Nitrendipino	Voriconazol
Codeína	Fentanilo	Omeprazol	Warfarina
Colchicina	Fluvastatina	Ondansetron	Zolpidem
Dantroleno	Fosamprenavir	Paclitaxol	Zonisamida
Dapsona	Haloperidol	Pimozida	
Dexametasona	Hidrocortisona		
Dextrometorfano	Ifosfamida		

Anexo III. Fármacos metabolizados por la vía de la la enzima CYP3A. Inhibidores.
Adaptada (290).

Inhibidores	
Amiodarona	Aminoglutetimida
Amprenavir	Carbamazepina
Atazanavir	Dexametasona
Cafeína	Efavirenz
Cimetidina	Etravirina
Ciprofloxacino	Fenitoína
Claritromicina	Fenobarbital
Clotrimazol	Hipérico
Danazol	Nevirapina
Diclofenaco	Oxcarbazepina
Diltiazem	Pentobarbital
Doxiciclina	Primidona
Eritromicina	Rifabutina
Fluconazol	Rifampicina
Fluoxetina	Ritonavir (crón)
Fluvoxamina	Tipranavir
Fosamprenavir	
Haloperidol	
Imatinob	
Indinavir	
Isoniazida	
Itraconazol	
Ketoconazol	
Lidocaina	
Metronidazol	
Miconazol	
Nefazodona	
Nelfinavir	
Nicardipino	
Norfloxacino	
Posaconazol	
Propofol	
Quinidina	
Ritonavir	
Saquinavir	
Sertralina	
Sildenafil	

Telitromicina	
Troleandomicina	
Verapamil	
Voriconazol	
Zafirlukast	
Zumo de pomelo	

ANEXO IV. Cronología y desarrollo de la Farmacovigilancia hasta la actualidad.

Año	
1982-1983	Desarrollo piloto de notificación espontánea en Cataluña.
1983	Incorporación de España al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS/WHO.
1984	Asesoramiento por parte de la OMS/WHO para implantar un programa nacional de farmacovigilancia en dos fases.
1985	Creación de los primeros tres Centros Autonómicos: Cataluña, Cantabria y Navarra. Primera fase del programa piloto de notificación espontánea: la "tarjeta amarilla".
1985	Publicación de la normativa para la creación de la Comisión nacional de Farmacovigilancia (CNFV), como órgano consultivo en asesoramiento en temas de seguridad del medicamento perteneciente al Ministerio de Sanidad y Consumo de la época.
1986	Ley 14/86, Ley General de Sanidad. En su artículo 99 establece la obligatoriedad de notificar RAM por parte de los profesionales sanitarios y de los titulares de la comercialización (deja de ser "voluntario" para los profesionales e industria farmacéutica en España).
1986	Centros Regionales de Farmacovigilancia de Castilla y León (abril) y Comunidad Valenciana (septiembre).
1987	24 de febrero: reunión constituyente de la CNFV 17 vocales presididos por el Ministro de Sanidad y Consumo.
	16 de marzo: primera reunión del Comité Técnico como órgano de coordinación del SEFV-H.
1988	Acta fundacional del Sistema Español de Farmacovigilancia, con una estructura descentralizada, en base a la estructura administrativa española: ponencia sobre el establecimiento de un programa permanente de farmacovigilancia, mediante un método científico único.
1989	Creación de los Centros Regionales País Vasco y Castilla-La Mancha
Desde 1989 a finales años 90	Incorporación del resto de Comunidades y Ciudades Autónomas.
1990	Ley del Medicamento (Ley 25/1990. BOE nº 306. 1990). Título II "De los medicamentos", capítulo VI sobre el tema de Farmacovigilancia. Artículos 57 y 58: estructura y funcionamiento del SEFV-H y el marco legislativo en España en relación a la obligación de declarar las sospechas de reacciones adversas.
1990-1991	El Instituto Carlos III asume las tareas de coordinación del SEFV-H y las propias del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS/WHO. Creación de la base de datos única integrada FEDRA (Farmacovigilancia Española de Datos de Reacciones Adversas). Cada centro regional/autonómico es el encargado de introducir la información.
1991	Publicación de la primera Resolución Administrativa por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (circular 39/91): recomendaciones en relación al intervalo de información entre autoridades sanitarias y laboratorios farmacéuticos sobre a temas de seguridad de los medicamentos.
1992	Conexión los Centros Regionales activos a la base de datos FERDA.

1993	Reglamento 2309/93/CEE y Directiva 93/39/CEE de carácter europeo (en vigor en 1995). Esto conlleva un aumento de la notificación por parte de la Industria farmacéutica y un mayor intercambio de información sobre seguridad del medicamento.
1994	Directrices europeas sobre las acciones de farmacovigilancia en base a las normativas anteriores.
1995	Inicio de la Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento. RD 2000/95 (modifica el RD 767/93): regula la evaluación, autorización, registro y dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. se definen las funciones de la farmacovigilancia.
1996	Inclusión de las normativas europeas publicadas en 1993, mediante modificación en BOE, artículo 37 del RD 767/1993. Obligatoriedad de notificar de manera bilateral entre autoridades sanitarias y la industria farmacéutica.
1997	EudraVigilance, base de datos europea de farmacovigilancia.
1997	Ley 66/97: regulación y publicación de las funciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
1999	RD 520/99: aprobación de los estatutos de la AEMPS. Desarrollo de funciones y las del Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano.
2006	Ley 29/06 sobre Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Capítulo VI: identificación, cuantificación, evaluación u prevención de los riesgos del uso de medicamentos en humanos. Artículo 53: obligatoriedad de comunicar las sospechas de RAM por parte de los profesionales sanitarios a las autoridades competentes de cada CA y éstas a la AEMPS.
2007	RD 1344/07: Regulación de la farmacovigilancia. Capítulo VI del título II de la ley 29/06.
2010	Directiva 2010/84/UE y Reglamento 1235/10/UE de la Comisión Europea. Se incluye la posibilidad de notificación directa por parte de los ciudadanos de la Unión Europea.
2013	Posibilidad de notificación por parte de los ciudadanos vía internet (además de los profesionales de la medicina, enfermería y farmacia): www.notificaRAM.es sin perjuicio ni anulación de los sistemas de notificación previos, como la “tarjeta amarilla”.
2013	Ley 10/13 española: incorpora las Directivas europeas del 2008 y la Directiva 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo sobre la prevención la entrada del medicamento falsificado en cadena de suministro legal. Modificación de la Ley 29/06 de garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios.
2013	Decreto 577/13: Regula, actualiza y adapta la Farmacovigilancia de Uso Humano (derogando el RD 1344/07). Regula el ordenamiento jurídico interno y lo adapta a las últimas normativas y Directrices Europas publicadas, incluidas la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y la Directiva del Consejo Europeo 2012/26/UE.
2015	Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Anexo V. Evaluación de la causalidad. Adaptado (291).

Secuencia Temporal

- Ingesta del fármaco previa a la aparición de la RAM, siempre que la secuencia temporal presente compatibilidad con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa al medicamento.
- Ingesta del fármaco previa pero no siendo esta totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico de la RAM.
- No hay secuencia temporal, o bien es incompatible con el mecanismo de acción y/o proceso fisiopatológico.
- No existe suficiente información en la tarjeta de notificación para aclarar la secuencia temporal.
- La reacción aparece como consecuencia de la retirada del fármaco.

Conocimiento previo

- Relación de causalidad ya conocida a partir de la ficha técnica del medicamento sospechoso, del propio perfil farmacológico, literatura de referencia y/o estudios epidemiológicos.
- Relación de causalidad conocida a partir de observaciones esporádicas y sin conexión aparente y/o compatible con el mecanismo de acción del fármaco.
- Relación fármaco-reacción no conocida.
- Existe suficiente información en contra de la reacción fármaco-reacción.

Efecto de la retirada del fármaco sospechoso

- El acontecimiento mejora con la retirada o disminución de la dosis del medicamento, independientemente del tratamiento recibido y/o ha habido una única administración.
- No mejora con la retirada del fármaco salvo en RAM mortales o irreversibles.
- El fármaco sospechoso no se ha retirado y además la reacción tampoco mejora.
- No se retira la medicación y tampoco mejora la reacción.
- En la tarjeta amarilla no existe información respecto a la retirada del fármaco y/o de los efectos de la retirada.

- El desenlace de la reacción adversa es mortal y/o incluso el efecto es irreversible.
- La reacción adversa mejora debido a tolerancia, pese a no retirar la medicación.
- La reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma, pese a no retirar la medicación.

Efecto de reexposición al fármaco sospechoso

- Positiva: la reacción aparece de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso.
- Negativa: no reaparece el efecto indeseable.
- No ha habido reexposición y/o la notificación de la tarjeta amarilla no contiene información al respecto.
- El efecto indeseable muestra características irreversibles.
- Hubo una reacción previa parecida con otros medicamentos, pero con el mismo principio activo.

Hubo una reacción previa similar con otro medicamento con el mismo mecanismo de acción, o también pueda ser razonable una reactividad cruzada

Existencia de causas alternativas

- Existe una explicación alternativa, sea una enfermedad de base u otra medicación concomitante, más verosímil que la propia relación causal con el fármaco evaluado.
- La posible relación causal de la reacción con la enfermedad de base o con la medicación tomada conjuntamente, es de una verosimilitud similar o menor a la relación entre reacción y fármaco.
- No hay información suficiente en la notificación para evaluar la relación causal, aunque se pueda sospechar.
- No se encuentra una explicación alternativa con los datos disponibles.

Anexo VI. Fármacos con “riesgo definido” de generar TdP. Adaptado (241)

Subgrupo Terapéutico ATC	Principio activo
A03FA Propulsivos	Domperidona
A04AA Antagonistas de receptores de serotonina (5HT3)	Ondansetrón
B01AC Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina	Cilostazol
C01BA Antiarrítmicos de clase IA	Procainamida
C01BD Antiarrítmicos de clase III	Amiodarona Dronedarona
C01BC Antiarrítmicos de clase IC	Flecainida
C07AA Agentes beta-bloqueantes no selectivos.	Sotalol
J01FA Macrólidos	Azitromicina Claritromicina Eritromicina
J01MA Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino Levofloxacino Moxifloxacino
J02AC Derivados triazólicos	Fluconazol
N05AA Fenotiazinas con cadena lateral alifática	Clorpromazina
N05AD Derivados de la butirofenona.	Haloperidol
N05AG Derivados de la difenilbutilpiperidina.	Pimozida
N05AL Benzamidas.	Sulpirida
N06AB Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.	Citalopram Escitalopram
N06DA Anticolinesterasas	Donepezilo