



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“SÍNDROME DE QT LARGO. PERSPECTIVA DE PREVENCIÓN EN EL
MANEJO DE MEDICAMENTOS EN INFECTOLOGÍA PEDIATRICA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. KAREN RUBÍ IGNOROSA ARELLANO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TUTOR:

DR. ÓSCAR VÁZQUEZ TSUJI

JEFE DEL SERVICIO DE PARASITOLOGÍA Y MICOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

MÉXICO, D.F. MARZO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“SÍNDROME DE QT LARGO. PERSPECTIVA DE PREVENCIÓN EN EL
MANEJO DE MEDICAMENTOS EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA”**



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ÓSCAR VÁZQUEZ TSUJI
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

- 1. Marco teórico**
 - a. Introducción**
 - b. Antecedentes Históricos**
 - c. Etiología**
 - d. Epidemiología**
 - e. Síndrome de QT largo adquirido**
 - i. Medición de intervalo QT
 - ii. Factores de riesgo
 - iii. Interacción farmacológicas
 - iv. Clasificación de medicamentos con prolongación de QT
 - v. Manifestaciones clínicas
 - vi. Tratamiento
 - vii. Prevención
- 2. Planteamiento del problema**
- 3. Justificación**
- 4. Objetivos**
 - a. Objetivo General**
 - b. Objetivos específicos**
- 5. Metodología**
- 6. Conclusiones**
- 7. Referencia bibliográfica**

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT largo es una alteración de la repolarización ventricular que se manifiesta en el electrocardiograma con alargamiento del intervalo QT, predisponiendo a la producción de arritmia ventricular, taquicardia helicoidal y muerte súbita secundaria a torsade de pointes (TdP).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1957 fue descrito clínica y electrocardiográficamente por Anton Jervell y Fred Lange Nielsen, quienes publicaron sus estudios en una familia de progenitores no consanguíneos con 6 hijos, 4 de los cuales tenían sordera congénita y episodios sincopales, 3 de ellos tuvieron muerte súbita. El electrocardiograma de los casos mostraba un intervalo QT inusualmente largo.

En 1964, Romano y Ward publicaron de forma independiente un síndrome cardiaco familiar caracterizado por síncope recurrente, antecedente familiar de muerte súbita y prolongación del intervalo QT sin sordera neuronal.

Estudios genéticos posteriores demostraron que el síndrome de Jervell-Lange-Nielsen acompañado de sordera neuronal congénita, corresponde a mutaciones homocigotas, con un fenotipo muy grave y alto riesgo de muerte súbita; y el síndrome conocido como Romano-Ward presenta mutaciones generalmente heterocigotas, sin trastornos en la audición, con gravedad de la enfermedad variable.

En 1955, se describieron los principales genes asociados a la enfermedad y el síndrome de QT largo se reconoció por primera vez como una canalopatía cardíaca.¹

ETIOLOGÍA

El QT largo puede tener origen congénito o adquirido. En cuanto al congénito, existen dos síndromes genéticos caracterizados por la prolongación electrocardiográfica del intervalo QT, cuando está asociado a sordera congénita se conoce como síndrome de Jervell-Lange-Nielsen que presenta herencia autosómica recesiva; cuando no hay sordera se identifica como síndrome de Romano-Ward, con herencia autosómica dominante.

El QT largo de origen adquirido, en el cual se enfocará este trabajo, se relaciona con la administración de medicamentos, y muerte súbita por tal motivo en el último decenio se han retirado del mercado norteamericano la terfenadina (1998), astemizol (1999), grepafloxacina y cisaprida (2000) y el rofecoxib (2004).²

EPIDEMIOLOGÍA

En México, se desconoce la incidencia del síndrome de QT largo. En los Estados Unidos de América (EUA), con una población de alrededor de 300 millones, se estiman anualmente 15 000 fallecimientos por muerte súbita en niños y jóvenes, por alteraciones en la repolarización ventricular cardíaca que ocasionan arritmias ventriculares malignas, con una incidencia de 1.5 – 8 /100 000 niños por año.

Las mujeres presentan mayor prolongación del QT secundario a tratamiento con fármacos.

La tasa de mortalidad de los pacientes no tratados con síndrome de QT largo está en torno al 1- 2% anual.³

SINDROME DE QT LARGO ADQUIRIDO

Esta alteración es secundaria al bloqueo de los canales rápidos de potasio, necesarios en el flujo de repolarización cardiaca.

La asociación de la prolongación del QT con el uso de ciertos medicamentos, se debe principalmente a una capacidad intrínseca que interfiere con el funcionamiento del canal I_{Kr} , transportador de potasio. Debido a la magnitud del efecto en el intervalo QT, parece ser concentración dependiente, algunas variables que interfieran con la farmacocinética del fármaco incrementan el riesgo de presentar torsade de pointes.⁴

El canal I_{Kr} , codificado por el gen *KNCH2*, es capaz de interaccionar con fármacos. Mientras que la mayoría de los canales transportadores de potasio poseen en el S6 de la hélice dos residuos de prolina que se inclinan de forma angulada hacia el poro del canal, disminuyendo su lumen y dificultando la entrada de grandes moléculas; el canal I_{Kr} carece de estos residuos, lo que causa que esta región del poro sea amplia y facilite la entrada de grandes moléculas. Por otra parte el I_{Kr} posee dos residuos aromáticos (tirosina y fenilalanina) que facilitan la producción de enlaces con moléculas aromáticas que se encuentran presentes en muchos fármacos capaces de bloquear el canal.

Otro factor implicado en la fisiopatogénesis del intervalo QT prolongado y Torsade de pointes, son los genes responsables del síndrome de QT largo. Pueden tener su origen en mutaciones subclínicas o polimorfismo. Tiene penetrancia incompleta y hay portadores asintomáticos, así algunos pacientes presentan predisposición a arritmias secundarias a algunos medicamentos y a la hipokalemia. ⁵

- MEDICIÓN DEL INTERVALO QT

El intervalo QT representa la duración de la repolarización ventricular y se mide desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T.

Los intervalos largos de QT se miden generalmente en las derivaciones precordiales.

Las más confiables para medir la prolongación del QT son las derivaciones V3, V4.

El intervalo QT puede tener variaciones en su medición, debido a factores como alteraciones electrolíticas, fluctuaciones autonómicas, técnica de realización de electrocardiograma, entre otros.

Se utiliza la fórmula de Bazett, para corregir la duración del intervalo QT con la frecuencia cardíaca del paciente, expresando el resultado en milisegundos.

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

Sin embargo, esta fórmula puede sobrestimar la prolongación del QT inducida por medicamentos.

Se considera un intervalo de QTc <440 milisegundos como normal. Los rangos de intervalos son de 440 a 460 milisegundos en hombres y de 440 a 470 milisegundos en mujeres. ^{1,6,8,15}

- FACTORES DE RIESGO

La administración de medicamentos con capacidad potencial de prolongar el QT, está asociada a los siguientes factores de riesgo:

Género femenino, historia familiar de síndrome de QT largo, bradicardia, problemas de conducción auriculoventricular, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, enfermedades del corazón (hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca, infarto miocárdico, cardioversión reciente de fibrilación auricular) insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipertiroidismo e hipotiroidismo, uso de múltiples medicamentos que prolonguen el QT o agentes que interfieran en su metabolismo, dosis altas de medicamentos por encima de las recomendadas, prolongación basal de QTc (>450 milisegundos); incrementan la posibilidad de prolongación del QT.

Estos factores de riesgo, incluso pueden favorecer no sólo la prolongación del QT, sino que ocasionan Torsade de pointes, actuando varios de ellos de manera simultánea.

^{1,5,6,14}

- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La administración de dosis altas de medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, su infusión rápida, el empleo simultáneo de dos o más medicamentos que

prolongan el intervalo QT, el uso de fármacos con la capacidad de disminuir o de inhibir su eliminación sistémica y fármacos que reduzcan los niveles séricos de potasio como diuréticos tiazídicos y de asa, glucocorticoides y agonistas beta adrenérgicos, también incrementarán la posibilidad de prolongación del intervalo QT y de producir Torsade de Pointes.¹⁰

- CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS CON PROLONGACIÓN DE QT

Los fármacos involucrados se pueden agrupar en tres categorías:

- a) Medicamentos con riesgo de Torsade de Pointes. En éstos la evidencia disponible apoya la conclusión de que aumentan el intervalo QT y tienen riesgo de producir Torsade de pointes, aún cuando se emplean con las indicaciones autorizadas.
- b) Medicamentos con posible riesgo de Torsade de Pointes. En éstos la evidencia disponible indica que pueden ocasionar prolongación del intervalo QT, pero que aun no existe evidencia suficiente de que cuando se emplean con las indicaciones autorizadas, presenten riesgo de ocasionar Torsade de Pointes.
- c) Medicamentos con riesgo condicional de Torsade de Pointes. En este caso la evidencia disponible apoya la conclusión de que los medicamentos incrementan el intervalo QT y existe riesgo de desarrollar Torsade de Pointes, pero sólo cuando se administran en concurrencia con factores de riesgo.

Algunos de los medicamentos de uso infectológico, son los siguientes:

- Con riesgo de prolongación de QT y TdP, son: azitromicina, claritromicina, eritromicina, moxifloxacino, sparfloxacina, pentamidina, cloroquina, halofantrina.
- Los que tienen posible riesgo de TdP son; levofloxacino, moxifloxacina, gatifloxacina, ofloxacino, roxitromicina, telitromicina, voriconazol, amantadina, atazanavir, foscarnet, saquinavir.
- Los de riesgo condicional de TdP, son: ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, ritonavir.

Se debe tener presente que los fármacos no considerados en estos grupos, de ninguna manera deberán ser considerados sin riesgo para producir prolongación de QT o TdP, lo anterior debido a que una gran cantidad de fármacos aun no han sido evaluados de manera adecuada para medir su potencial de riesgo.

Los medicamentos implicados en los tres grupos incluyen además a antiarrítmicos como la amiodarona, disopiramida, dofetilide, flecainida, ibutilide, procainamida, quinidina y sotalol; cardiovasculares como el bepridil, dobutamina, dopamina, adrenalina, indapamida, isradipina, moexipril y nicardipina; psicotrópicos que incluyen a la amitriptilina, amoxapina, anfetamina, atomoxetina, hidrato de cloral, clorpromazina, clomipramina, cocaína, desimipramina, doxepina, fluoxetina, fosfenitoína, galantamina, haloperidol, imipramina, litio, mesoridazina, metadona, metilfenidato, nortriptilina, paroxetina, pimozida, protriptilina, quetiapina, risperidona, sertralina, tioridazina, trimipramina y ziprazidona; misceláneos como alfuzosin, arsénico, astemizol, cisaprida, dolasetrón, domperidona, droperidol, efedrina, fenfluramina, foscarnet, granisetrón,

levometadil, midodrina, octreotide, ondansetrón, fentermina, fenilefrina, pseudoefedrina, sibutramina, tacrolimus, tizanidina y vardenafil.

Debido a la fuerte asociación con la prolongación del intervalo QT y producción de muerte súbita, se han retirado en los últimos años del mercado norteamericano a la terfenadina, astemizol, grepafloxacin, cisaprida y rofecicob.^{1,4 5,7,8, 9,10,11,12}

- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas tienen una gran variabilidad, ya que el paciente puede encontrarse asintomático, presentar síncope recurrente o muerte súbita como primera manifestación de enfermedad, esta última se define como muerte de forma inesperada y rápida en menos de una hora, en personas sin datos previos de enfermedad grave hasta el inicio de los síntomas.

Es frecuente que durante el manejo hospitalario de pacientes infectados, concurren varias situaciones clínicas y el paciente curse con uno o más factores de riesgo que pueden favorecer la prolongación del intervalo QT, tales como insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trastornos electrolíticos, manejo con diuréticos de asa, tiazídicos, glucocorticoides, entre otros.

Se debe sospechar en el diagnóstico de Síndrome de QT largo, en pacientes que presentaron síncope, y posterior a esto se detecta una prolongación del intervalo QT, así como realizar electrocardiograma a los familiares de primer grado del paciente para determinar si hay más afectados.

El diagnóstico genético, ofrece un apropiado consejo familiar relacionado con la enfermedad, así como ayuda a establecer el pronóstico y el tratamiento específico.^{1, 3,}

13

- TRATAMIENTO

La Torsade de Pointes es un ritmo inestable, que tiende a revertir en un ritmo estable espontáneamente; sin embargo, puede recurrir y terminar en Fibrilación Ventricular.

En los casos en que una Torsade de Pointes no termina espontáneamente o produce compromiso hemodinámico, será necesaria la cardioversión. Para prevenir las recurrencias de Torsade de Pointes, se deben suspender los medicamentos que están asociados a producirla, corregir alteraciones electrolíticas, administración de magnesio, potasio y colocación de un marcapaso transvenoso temporal.

En los casos de Síndrome de QT largo adquirido, generalmente no es necesario tratamiento a largo plazo, ya que el QT se normaliza retirando la causa subyacente.

En cuanto al Síndrome de QT largo congénito si se utiliza tratamiento a largo plazo. Los beta bloqueadores representan el tratamiento de primera línea, éstos reducen el riesgo de eventos hasta en un 64%. Se recomienda tratar a todos los pacientes asintomáticos desde el momento del diagnóstico.^{1,3,9,10,11}

- PREVENCIÓN

Es recomendable que antes de prescribir medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, se realice una valoración de los factores de riesgo presentes, ya que el riesgo puede ser mayor que el beneficio y contraindicar la prescripción; así como evitar sobrepasar las dosis recomendadas.

Es conveniente también, verificar si los medicamentos que se emplean en el tratamiento antimicrobiano, antiviral, antimicótico o antiparasitario se emplean en conjunto con otros que prolongan el intervalo QT o inhiben su metabolismo, ya que pueden potenciar el efecto, prolongar el intervalo QT y causar TdP.

Se deberá realizar una medición del intervalo QT en el electrocardiograma y de electrolitos séricos previa a la administración del medicamento con capacidad de prolongar el intervalo QT y evitar la prescripción cuando éste se encuentre ligeramente prolongado.^{6,8,13,14}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de QT largo, es una alteración causada por el alargamiento de la fase de repolarización del potencial de acción ventricular, asociada a la predisposición de arritmias ventriculares, Torsade de pointes, que pueden llevar a muerte súbita.

El síndrome de QT largo adquirido, tiene como causa principal la utilización de medicamentos que prolongan el intervalo QT.

JUSTIFICACIÓN

En los últimos diez años, se han retirado del mercado norteamericano varios medicamentos de uso frecuente, como astemizol, cisaprida, grepafloxacino, rofecoxib, entre otros, debido a la fuerte asociación con la prolongación del intervalo QT y producción de muerte súbita.

La incidencia de esta reacción adversa aún se desconoce, pero es importante debido al amplio uso de medicamentos que pueden alargar el intervalo QT.

Existen diversos factores predisponentes que asociados a la administración de medicamentos con capacidad potencial de prolongar el QT incrementan éste riesgo, como son género femenino, historia familiar de QT largo, bradicardia, hipokalemia, y disfunción cardíaca, entre otros, pudiendo ocasionar también Torsade de Pointes.

Se ha detectado que la mayoría de los casos de Torsade de Pointes inducido por fármacos, ha sido en paciente tratados con más de un fármaco que presenta la propiedad de prolongación del intervalo QT.

De acuerdo con esto, se podrían evitar gran parte de los casos de Síndrome de QT largo adquirido, mediante una selección correcta del paciente, valorando los factores de riesgo existentes, y prescripción segura de medicamentos.

OBJETIVOS

- OBJETIVO GENERAL

Describir la etiología, epidemiología y características clínicas del síndrome de QT largo inducido por medicamentos, así como la prevención en el manejo de medicamentos en infectología pediátrica.

- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la etiología de síndrome de QT largo.
- Identificar los factores que incrementan el riesgo de producir prolongación del intervalo QT.
- Clasificar de acuerdo al riesgo, los medicamentos que producen un intervalo de QT alargado.
- Describir las manifestaciones clínicas de síndrome de QT largo inducido por medicamentos.
- Determinar la prevención en el manejo de medicamentos en infectología pediátrica que producen síndrome de QT largo.

CONCLUSIONES

El síndrome de QT largo inducido por medicamentos, es de suma importancia, ya que representa una fuente potencialmente prevenible de morbilidad y mortalidad. Existen diversos medicamentos que prolongan el intervalo QT, y se pueden clasificar de acuerdo al riesgo que presentan.

Estos medicamentos están en constante evaluación para medir su potencial de riesgo, por lo que es obligación del personal médico estar informado y actualizado del riesgo que implica el uso de estos medicamentos, así como de conocer los factores de riesgo predisponentes.

Antes de prescribir un medicamento con capacidad de prolongar el intervalo QT, se debe de estar pendiente de la aparición de factores de riesgo, que puedan potenciar el riesgo de proarritmia; evitar combinar con otros medicamentos que también lo prolongan o inhiban su metabolismo.

Previo a su uso, se recomienda realizar una medición basal de intervalo de QT y evitar el uso de éstos medicamentos, si el intervalo QT se encuentra prolongado.

Aunque la incidencia real de prolongación del QT y TdP aun se desconoce, en un estudio epidemiológico realizado en Suecia, se estimó que su incidencia es 10 veces mayor a lo reportado en la literatura, de confirmarse esto el TdP ocuparía uno de los primeros lugares como evento adverso y evento centinela como causa de muerte en pacientes hospitalizados y atendidos por consulta externa.

Estas estimaciones hacen necesario plantear estudios prospectivos para poder contar con información específica relacionada a medicamentos y riesgo de prolongación de intervalo QT y Torsade de Pointes.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de artículos en *PubMed*, utilizando las palabras clave “síndrome de QT largo pediatría”, “prolongación de QT inducido por medicamentos”, “síndrome de QT largo adquirido”, de un total de 611 artículos coincidentes con las palabras clave, se hizo una selección de 15 artículos para revisión de la literatura médica.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Medeiros DA, Iturralde TP, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60 (7): 739 – 752.
2. Gómez GM, Danglot BC, Santamaría DH. Síndrome de QT largo en pediatría. *Rev Mex Pediatr.* 2008; 75 (3): 121 – 131.
3. Muñoz CJ. Síndrome de QT largo y Torsade de Pointes. *Emergencias.* 2004; 16: 85 – 92.

4. Owens RC, Nolin TD, Antimicrobial-Associated QT Interval Prolongation: Pointes of Interest. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 43 (15): 1603 – 1611.
5. Mahida S, Hogarth AJ, Cowan C, Tayebjee MH, Graham LN, Pepper CB. Genetics of congenital and drug-induced long QT syndromes: current evidence and future research perspectives. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013; 37: 9 – 19.
6. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *American Heart Journal*. 2007; 153 (6): 891 – 899.
7. Celaya LMC, Martinez BJ. Medicamentos y prolongación del intervalo QT. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2013; 21 (1): 1 – 7.
8. Gowda RM, Khan IA, Wilbur SL, Vasavada BC, Sacchi TJ. Torsade de pointes: the clinical considerations. *Int J Cardiol*. 2004; 96: 1 – 6.
9. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced Long QT Syndrome. *Pharmacol Rev*. 2010; 62: 760 – 781.
10. Höcht C, Opezzo JAW, Taira CA. Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo. *Rev Arg Cardiol*, 2004; 72: 474 – 480.

11. Marzuillo P, Benettoni A, Germani C, Ferrara G, D'Agata B, Barbi E. Acquired Long QT Syndrome. A Focus for the General Pediatrician. *Pediatr Emer Care*. 2014; 30: 257 – 261.
12. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT Prolongation and Torsade de Pointes Induced by Fluoroquinolones: Infrequent Side Effects from Commonly Used Medications. *Cardiology*. 2011; 120: 103 – 110.
13. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, et.al. Genetic Characteristics of Children and Adolescents With Long-QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs. *Cir Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7: 107 – 112.
14. Clarke CJ, McDaniel GM. The risk of long QT syndrome in the pediatric population. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21: 573 – 578.
15. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2291 – 2300.