

## ► En este número:

P1/XVI: ARRITMIAS POR INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

P8/XXIII: ANÁLISIS DE LAS NOTIFICACIONES DE ARRITMIAS POR INTERACCIÓN EN ANDALUCÍA

## ► ARRITMIAS POR INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las arritmias inducidas por medicamentos son un tipo de efecto adverso de gravedad variable, que si bien pueden ser levemente sintomáticas, también pueden requerir ingreso hospitalario e incluso suponer una amenaza vital para el paciente si no se procede al diagnóstico y procedimiento terapéutico precoces. Dado que a diferencia de los ensayos clínicos, en la práctica clínica es frecuente la polifarmacia, consideramos de especial interés dedicar este número del *Boletín Alerta de Farmacovigilancia* a las arritmias que se producen como consecuencia de la interacción medicamentosa de dos o más medicamentos.

En este número se abordarán en primer lugar las bradicardias inducidas por medicamentos, en segundo lugar y dentro de las taquiarritmias nos centraremos en los medicamentos que prolongan el intervalo QT, para terminar con un análisis de las notificaciones de arritmias por interacción medicamentosa comunicadas al Centro Andaluz de Farmacovigilancia.

**Bradicardia inducida por medicamentos**

La bradicardia en adultos se define como la frecuencia cardíaca de menos de 60 latidos por minuto. Para determinados fármacos la bradicardia se deriva de su propio mecanismo de acción, pudiendo ser desde un efecto deseado hasta un efecto adverso en función de la intensidad del efecto alcanzado. Sin embargo, para otros medicamentos la bradicardia es siempre un efecto adverso y nunca tiene un sentido terapéutico. La bradicardia inducida por medicamentos puede presentarse en el contexto de un cortejo sintomático en forma de mareos, síncope o incluso colapso; o bien presentarse de forma asintomática, como precursora de un acontecimiento clínico relevante. Puede estar relacionada temporalmente con un tratamiento o presentarse algún tiempo después de comenzar tratamiento. Aunque puede ocurrir en corazones normales desde el punto de vista estructural y electrofisiológico, son más frecuentes en pacientes con defectos de la conducción subyacentes.

La bradicardia puede tomar la forma de bradicardia sinusal, de diversos grados de bloqueo auriculoventricular y de asistolia (Tabla 1) (1).

Tabla 1. Clasificación clínica de la bradicardia (1)

Tipo de bradicardia	Categoría	Consecuencias clínicas
Clínicamente no significativa	Benigna	Sin importantes cambios hemodinámicos o consecuencias clínicas
Clínicamente significativa	Asintomática	A menudo acompañada de latidos ventriculares prematuros, con intervalos variables Taquicardia ventricular no sostenida, prolongación del intervalo QT, bajo gasto cardiaco Puede llevar a complicaciones ( <i>torsade de pointes</i> e insuficiencia cardíaca/empeoramiento)
Clínicamente significativa	Sintomática	Síncope, presíncope, confusión, insuficiencia cardíaca/ empeoramiento Menos graves: síntomas en reposo, mareos transitorios inducidos por el ejercicio, astenia e intolerancia al ejercicio.

I/XVI

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Espontánea de Reacciones adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. Manuel Siurot, s/n H.U. Virgen del Rocío. 41013 Sevilla. Tfno. Y fax: 955 013 176. Email: [caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es)

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso

La bradicardia inducida por fármacos puede ser clasificada según su importancia clínica y el compromiso hemodinámico asociado.

A menudo, el cese del tratamiento es suficiente para resolver la bradicardia y es posible utilizar un fármaco alternativo. Sin embargo, si la bradicardia es sostenida y refractaria al tratamiento farmacológico puede ser necesaria la implantación de un marcapasos temporal (1).

## **Medicamentos cardiovasculares**

### **$\beta$ -bloqueantes adrenérgicos**

Los  $\beta$ -bloqueantes adrenérgicos son ampliamente utilizados en la práctica clínica producen una disminución de la frecuencia cardíaca, siendo éste a menudo el efecto terapéutico esperado. Algunos son más cardioselectivos (actuando preferentemente sobre los receptores  $\beta_1$ ), por ejemplo, atenolol y metoprolol, mientras que otros no son cardioselectivos, por lo que pueden afectar además de al corazón, también a nivel pulmonar, en el músculo liso y a nivel vascular ( $\beta_2$ ), por ejemplo, propranolol. Los efectos adversos de todos los  $\beta$ -bloqueantes adrenérgicos son similares a pesar de que existan ligeras diferencias entre ellos en cuanto a sus propiedades farmacológicas.

Aunque la bradicardia es un efecto adverso predecible para los  $\beta$ -bloqueantes adrenérgicos, la intensidad de la respuesta es impredecible en determinados pacientes. En un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la seguridad de los  $\beta$ -bloqueantes tras un infarto de miocardio, se encontró que hasta un 21% de los pacientes tuvieron que suspender dicho tratamiento debido a bradiarritmias significativas (2).

### *Administración tópica*

La vía de administración no está desprovista de efectos adversos relevantes. Así, se ha demostrado que la administración ocular de  $\beta$ -bloqueantes adrenérgicos tiene con frecuencia efectos sistémicos que son a menudo subestimados. Aunque las dosis empleadas son bajas, a través de esta vía no existe metabolismo de primer paso y las concentraciones plasmáticas pueden alcanzar niveles terapéuticos (3). Los efectos en la mayoría de los individuos pueden ser discretos, pero en pacientes con factores de riesgo de base cardiovascular pueden tener reacciones más intensas. También puede haber interacción de medicamentos tomados por vía oral, como

el verapamilo con el timolol tópico en forma de colirio (4).

### *Combinación de $\alpha$ y $\beta$ bloqueantes adrenérgicos*

El carvedilol es un  $\beta$  bloqueante adrenérgico no selectivo con una acción  $\alpha$  bloqueante adrenérgica añadida. Los ensayos han demostrado que la bradicardia es una reacción adversa común y una causa de suspensión del tratamiento. El labetalol es otro no selectivo, siendo  $\alpha$  y  $\beta$  bloqueante adrenérgico. Generalmente se utiliza como un antihipertensivo eficaz. Atraviesa fácilmente la placenta y se ha demostrado que puede causar bradicardia fetal (1).

### *$\alpha$ - bloqueantes adrenérgicos*

Los  $\alpha$  bloqueantes adrenérgicos utilizados comúnmente en la práctica clínica, incluyen a los  $\alpha_1$  bloqueantes adrenérgicos, tamsulosina, prazosina y doxazosina. Todos reducen la frecuencia cardíaca, teniendo que estar atentos a los posibles efectos cardiovasculares cuando se prescriben para otras indicaciones como por ejemplo la hipertrofia prostática benigna. En particular, la doxazosina causa bradicardia significativa que en caso de sobredosis suele ser prolongada a pesar del tratamiento (1).

## **Calcioantagonistas**

Los calcioantagonistas se utilizan habitualmente para el tratamiento de la hipertensión, la angina de pecho y arritmias. Actúan disminuyendo la contractilidad cardíaca y tono arterial, reduciendo así la presión sanguínea.

Las dihidropiridinas, como amlodipino y nifedipino, se utilizan principalmente para disminuir la resistencia vascular sistémica y la tensión arterial. Como respuesta mecánica a dicho mecanismo de acción y a la consiguiente vasodilatación e hipotensión, existe un riesgo de que se produzca una taquicardia refleja; no obstante, la bradicardia también puede ser una complicación bien conocida.

Los calcioantagonistas no dihidropirimidinas como verapamil son relativamente selectivos para el miocardio y el diltiazem tiene propiedades vasodilatadora y de depresión cardíaca. Ambos verapamilo y diltiazem disminuyen la velocidad de disparo del nódulo sinoauricular, retrasan la conducción a través del nódulo auriculoventricular y reducen la respuesta ventricular.

Las interacciones entre medicamentos son una causa importante de bradicardia significativa con los calcioantagonistas, especialmente cuando se combinan con los  $\beta$  bloqueantes adrenérgicos, poniendo a los pacientes en riesgo de bradicardia sinusal, ritmo nodal y diversos grados de bloqueo auriculoventricular (5). La administración intravenosa de verapamilo en pacientes que reciben  $\beta$  bloqueantes adrenérgicos implica un cierto riesgo de asistolia.

### **Digitálicos**

La digoxina tiene efectos inotrópicos positivos y arritmogénicos. Tiene un estrecho margen terapéutico y ante una bradicardia en pacientes que están tomando digoxina, debe sospecharse una posible toxicidad digitálica. Produce depresión de la actividad del nódulo sinoauricular y enlentece la conducción del nódulo auriculoventricular y a niveles tóxicos puede causar bradicardia sinusal. En pacientes con fibrilación auricular, puede enlentecer la conducción auriculoventricular y causar bradicardia grave. También se han comunicado casos que remedan enfermedad del seno (1).

### **Medicamentos no cardiovasculares**

#### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son ampliamente utilizados en la práctica clínica y a menudo se inicia su tratamiento y monitorización en atención primaria. Se ha descrito que la sobredosis de citalopram puede causar bradicardia intensa y sostenida (6). Aunque se han descrito casos aislados de bradicardia a dosis bajas, en general la bradicardia asociada a ISRS suele ser dosis dependiente.

#### **Inhibidores de la acetilcolinesterasa**

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (donepezilo, rivastigmina), miastenia gravis (neostigmina) y en la atonía vesical e intestinal. Debido a su propio mecanismo de acción se produce un aumento de la actividad del sistema nervioso parasimpático (colinérgico), con la consiguiente disminución de la frecuencia cardíaca que puede asociarse a bradicardia grave y bloqueo A-V, efecto que es dosis dependiente (7).

### **Medicación psiquiátrica**

#### *Litio*

La bradicardia es un efecto adverso bien conocido para el litio. En los pacientes con cardiopatía de base, si bien no está contraindicado el uso de litio, sí que se ve incrementado el riesgo de bradicardia. La disfunción del nódulo sinusal es infrecuente pero puede asociarse a bradicardia extrema, bloqueo sinoauricular y paro sinusal. La disfunción del nodo sinusal y la bradicardia pueden presentarse no solo cuando hay un nivel tóxico de la litemia, sino también cuando el litio está dentro del rango terapéutico (1).

#### *Antipsicóticos*

Aunque las complicaciones cardiovasculares son relativamente raras con amisulprida, se han publicado casos de bradicardia asintomática que han revertido tras la suspensión de amisulprida. También se han publicado algún caso aislado de bradicardia sintomática tras el aumento de dosis de risperidona que no se ha resuelto hasta la retirada de la misma (1).

### **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides tienen efectos adversos sistémicos, incluidos cardiovasculares, principalmente hipertensión arterial. En este sentido, cabe señalar que en diversas indicaciones en las que están indicada su administración intravenosa (metilprednisolona) tanto en adultos como en pediatría, dicha administración puede asociarse a bradicardia (1).

### **Anestésicos**

#### *Anestesia general*

La bradicardia es un efecto bien conocido para los anestésicos inhalatorios. Estos efectos, son transitorios y de corta duración para el halotano. El propofol se ha asociado en un 5% de los casos a bradicardia e hipotensión (8). También se ha relacionado con un síndrome de infusión de propofol que se caracteriza por una bradicardia intensa y refractaria de aparición súbita que puede progresar a asistolia.

#### *Anestésicos locales*

Lidocaina se ha asociado a casos aislados de bradicardia e hipotensión con desenlace mortal. Por otro lado, también se ha publicado un caso de bradicardia grave y bradipnea

que requirió la implantación de un marcapasos en un joven sano al que se la administró para un bloqueo paracervical (1).

### **Anestesia epidural y espinal**

#### *Intratecal (anestesia espinal)*

La bupivacaina utilizada para el bloqueo intratecal (p.e. en cesáreas) puede producir una bradicardia que es dosis dependiente (1).

### **Opiáceos**

#### *Metadona*

Tiene una estructura molecular similar a verapamilo, habiéndose descrito casos de bradicardia tanto en sobredosis como cuando se emplea a dosis terapéuticas (1).

### **Otros fármacos**

La bradicardia es un efecto adverso que puede estar asociado a los nuevos medicamentos por lo que es preciso consultar la ficha técnica de los mismos antes de prescribirlos, particularmente en pacientes con alto riesgo de arritmias cardíacas y bradicardia. Sirvan a modo de ejemplo, la nota de seguridad sobre ivabradina y sus restricciones de uso en pacientes con angina de pecho crónica estable (9) y la nota de seguridad sobre riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardíaco asociado a la administración de Harvoni<sup>®</sup>, y la combinación de Sovaldi<sup>®</sup> más Daklinza<sup>®</sup>, en pacientes que se encuentren en tratamiento previo con amiodarona (10).

### **Conclusión**

- La bradicardia inducida por medicamentos es un efecto adverso frecuente, a menudo predecible a partir del mecanismo de acción del medicamento.
- La vía de administración no protege necesariamente ni de los efectos sistémicos ni de las posibles interacciones farmacológicas.
- Es necesario ser cuidadoso a la hora de prescribir ciertos medicamentos en pacientes con alto riesgo de arritmias cardíacas y bradicardia.
- Una causa importante de bradicardia inducida por medicamentos es la producida como consecuencia de las interacciones

farmacológicas que se presentan en pacientes pluripatológicos sometidos a politerapia.

### **Prolongación del intervalo QT**

La duración del intervalo QT depende de la frecuencia cardíaca, edad y sexo. Su prolongación puede ser el origen de *torsade de pointes* (TdP) que se manifiesta como síncope, mareos o palpitaciones; y, aunque suele resolverse espontáneamente, puede desencadenar una fibrilación ventricular y muerte súbita (11).

La evaluación de los efectos proarrítmicos de los medicamentos es una de las principales preocupaciones de las agencias reguladoras y de la industria farmacéutica. Se han establecido las pautas de la *International Conference on Harmonisation (ICH)* que recomiendan pruebas preclínicas para intentar eliminar el riesgo de arritmias inducidas por fármacos (12). En efecto, las agencias reguladoras exigen la identificación de este posible riesgo durante la investigación preclínica y clínica. La prolongación del intervalo QT con o sin efecto proarrítmico es una causa frecuente de retirada de fármacos del mercado (13). Así, en los últimos años, se han retirado por este motivo: cisaprida, astemizol, terfenadina, grepafloxacino, entre otros. Así mismo, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado informes o alertas de seguridad sobre el riesgo de producir prolongación del intervalo QT asociado a determinados fármacos, como: quinolonas, citalopram, domperidona, escitalopram, hidroxizina, ondansetrón y desloratadina (11). En definitiva, el posible riesgo de prolongación del intervalo QT debe tenerse en cuenta tanto en la autorización de nuevos medicamentos como en la prescripción; ya que, en ocasiones los fármacos causantes pueden presentar una relación beneficio-riesgo desfavorable.

Entre los fármacos que con mayor frecuencia se han asociado a la prolongación del intervalo QT están los antiarrítmicos. No obstante, también lo producen algunos antipsicóticos, antidepresivos, antibióticos, antivirales, antimicóticos y antieméticos, entre otros (11).

En una revisión de 2017 del Boletín Terapéutico Andaluz, puede consultarse una lista actualizada con el nivel de evidencia (definido, posible, condicional) de riesgo de prolongación del intervalo QT de los medicamentos (11).

### Factores de riesgo

Existen numerosos factores de riesgo que predisponen a la aparición de TdP, y en ocasiones pueden estar presentes varios factores en un mismo paciente. Algunos de ellos son: edad avanzada, sexo femenino, alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia), disfunción hepática o renal, antecedentes de enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, bradicardia, hipertrofia ventricular izquierda y cardioversión reciente de

fibrilación auricular) o tratamiento concomitante con más de un fármaco que lo cause o con fármacos que inhiban su metabolismo o su eliminación renal (11).

### Recomendaciones para una prescripción segura de los medicamentos que prolongan el intervalo QT

En la siguiente tabla se resumen las principales actuaciones a seguir ante el uso de medicamentos con riesgo asociado a la prolongación del intervalo QT (14).

**Tabla 2. Recomendaciones para una prescripción segura de los medicamentos que prolongan el intervalo QT (14 modificada)**

**Antes de prescribir a un paciente un medicamento que tiene capacidad de prolongar el intervalo QT es importante:**

- Valorar los posibles factores de riesgo que pueden estar presentes (bradicardia, alteraciones electrolíticas, patologías cardíacas, endocrinas, etc.) porque podría ser mayor el riesgo que el beneficio y estar contraindicada la prescripción.
- Comprobar si se va a utilizar en combinación con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT o que inhiben su metabolismo, porque se potencia la capacidad de prolongar el intervalo QT y el riesgo de producir TdP.
- No sobrepasar la dosis recomendada.
- Realizar una medición del intervalo QT en el electrocardiograma previa a la administración del medicamento con capacidad de prolongar el intervalo QT y evitar su prescripción en pacientes con un intervalo QT ligeramente prolongado.

**Una vez prescrito el medicamento con capacidad de prolongar el intervalo QT es recomendable:**

- Valorar la posible aparición de factores de riesgo que pueden potenciar el riesgo de proarritmia.
- Cuando se precise añadir un medicamento, hay que tener en cuenta si tiene capacidad de prolongar el intervalo QT, si es un inhibidor enzimático o si potencia alguno de los factores de riesgo de desarrollo de TdP.
- Plantearse la posible deprescripción de fármacos que prolonguen el intervalo QT si la relación beneficio-riesgo es desfavorable, hay alternativas más seguras o el paciente presenta factores de riesgo.

### Interacciones medicamentosas y prolongación del intervalo QT (12)

Cabe señalar que en la clínica, la aparición de arritmia está determinada no solo por la inherente propiedad de un fármaco para bloquear las corrientes de iones y perturbar la actividad electrofisiológica de los miocitos cardíacos, sino también por muchos otros factores que modifican el riesgo individual de prolongación del intervalo QT y la consiguiente propensión a desarrollar arritmias. Uno de estos factores son las interacciones medicamentosas. Dado que la polifarmacia es una práctica común en entornos clínicos, puede anticiparse que existe un riesgo

relativamente alto de que el paciente reciba al menos dos medicamentos que modifiquen mutuamente su potencial proaritmico, pudiendo tanto desencadenar la aparición de una arritmia como mitigar sus síntomas clínicos. El mecanismo puede ser observado tanto directamente a nivel farmacodinámico compitiendo por las dianas moleculares, como indirectamente modificando los parámetros fisiológicos, o en el nivel farmacocinético por alteración de la concentración activa del fármaco que ha sufrido la interacción (12).

Los resultados de una reciente revisión sobre los estudios clínicos publicados sobre interacciones farmacológicas en

humanos, muestran una gran variabilidad de los efectos de la interacción fármaco-fármaco, por lo que la complejidad del problema, sugiere la necesidad de evaluar factores de riesgo adicionales y de realizar una monitorización ECG antes de la administración de medicamentos en los que se conozca de antemano que pueden prolongar del intervalo QT (12).

Aunque la prolongación del intervalo QT no se correlaciona directamente con la aparición de TdP y con la fibrilación ventricular y a pesar de las reservas respecto a la predictibilidad de este marcador y la creciente conciencia de su imperfección, la prolongación del intervalo QT sigue siendo habitualmente utilizada como variable subrogada in vivo de la potencia proarrítmica de los fármacos (directrices ICH E14) (12). En cualquier caso, aunque la medición del intervalo QT mediante el ECG no determina con exactitud el riesgo arritmogénico de los fármacos, en general, existe una relación cualitativa entre la prolongación del intervalo QT y el riesgo de TdP (11).

Dado que la polifarmacia es una realidad común en la práctica clínica, se puede anticipar que existe un relativo alto riesgo de que un paciente reciba al menos dos medicamentos que modifiquen mutuamente su potencial proarrítmico y que produzcan síntomas clínicos o síntomas atenuantes relacionados con uno de ellos. En el caso de la arritmia TdP, la prolongación del intervalo QT se puede utilizar como un indicador relativamente seguro del resultado de la interacción farmacodinámica del fármaco, aunque la cantidad de combinaciones de fármacos posiblemente implicadas en la prolongación del QT es prácticamente infinita y no es factible evaluarlas

todas de manera exhaustiva durante el desarrollo del fármaco ni en los ensayos clínicos.

Los principales grupos de medicamentos en los que se ha investigado el riesgo de arritmias como consecuencia de una interacción medicamentosa, en el contexto de ensayos clínicos son los antiarrítmicos, antihistamínicos, procinéticos, antieméticos, psicofármacos, medicamentos empleados en el tratamiento de la dependencia, antipalúdicos y una miscelánea de otros medicamentos como por ejemplo, el uso concomitante de anestésicos con anticolinérgicos, bloqueantes neuromusculares y sus antídotos.

#### *Interacciones medicamentosas de los principales fármacos antiarrítmicos*

En el abordaje de los pacientes con terapia antiarrítmica, si el tratamiento farmacológico no controla la arritmia puede modificarse la dosis o la pauta posológica, proponer una alternativa terapéutica o bien asociarse a otro antiarrítmico de diferentes propiedades. Además, estos pacientes habitualmente reciben tratamiento farmacológico múltiple con la aparición de posibles interacciones que conviene conocer, revisar adecuadamente mediante programas de apoyo a la prescripción o bases de datos con información basada en la evidencia, monitorizar los posibles efectos y ajustar el tratamiento si es necesario (Tabla 3) (15).

**Tabla 3. Interacciones medicamentosas de los principales fármacos antiarrítmicos (15)**

Fármaco	Fármaco con el que interacciona	Resultado
Betabloqueantes	Rifampicina	Disminuye su biodisponibilidad
	Verapamilo y diltiazem	Riesgo aumentado de bradicardia, bloqueo AV e IC <sup>1</sup>
Verapamilo y diltiazem	Betabloqueantes y digoxina	Riesgo aumentado de bradicardia, bloqueo AV e IC <sup>1</sup>
Digoxina	Itraconazol, mirabegron, ritonavir	Aumentan los niveles de digoxina
Amiodarona	Digoxina, flecainida, ACO <sup>2</sup> , diltiazem Betabloqueantes, diltiazem, verapamilo Fármacos que prolongan el QT	Aumentan las concentraciones plasmáticas de estos fármacos Riesgo aumentado de bradicardia, bloqueo AV e IC <sup>1</sup> Riesgo aumentado de <i>torsade de pointes</i>
Dronedarona	Antiarrítmicos grupos I y III o fármacos que prolongan el QT Betabloqueantes, diltiazem, verapamilo Digoxina, simvastatina Inhibidores CYP3A4 Inductores CYP3A4 Sustratos CYP3A4	Riesgo aumentado de <i>torsade de pointes</i> Riesgo aumentado de bradicardia, bloqueo AV e IC <sup>1</sup> Aumentan sus niveles plasmáticos Aumenta niveles de dronedarona Disminuye niveles de dronedarona Aumenta niveles de estos fármacos
Flecainida	Amiodarona Digoxina  Antiarrítmicos grupo Ia Betabloqueantes, diltiazem, verapamilo  Inhibidores CYP2D6 (fluoxetina)	Aumenta niveles de flecainida Riesgo aumentado de bradicardia, bloqueo AV Riesgo aumentado de IC <sup>1</sup> y bloqueos Riesgo aumentado de bradicardia, bloqueo AV e IC <sup>1</sup>  Aumentan niveles de flecainida
Propafenona	Digoxina  Antiarrítmicos grupo Ia Betabloqueantes, diltiazem, verapamilo	Riesgo aumentado de bradicardia, bloqueo AV Riesgo aumentado de IC <sup>1</sup> y bloqueos Riesgo aumentado de bradicardia, bloqueo AV e IC <sup>1</sup>
Sotalol	Fármacos que prolongan el QT Tiazidas y diuréticos de asa	Riesgo aumentado de <i>torsade de pointes</i> Riesgo aumentado de <i>torsade de pointes</i>

<sup>1</sup> insuficiencia cardíaca; <sup>2</sup> anticoagulantes orales

### Bibliografía

1. Kirsty Stewart. Drug-induced radycardia. Adverse Drug Reaction Bulletin 2011; 269:1035-1038.
2. Van De Ven LLM, Spanjaard JN, De Jongste MJL, et al. Safety of beta-blocker therapy with and without thrombolysis: a comparison of bisoprolol and atenolol in acute myocardial infarction. Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental 1996; 57:313.
3. Fraunfelder FT. Ocular beta-blockers and systems effects. The Archives of Internal Medicine 1986;146: 1073–1074.
4. Pringle SD, MacEwen CJ. Severe radycardia due to interaction of timolol eye drops with verapamil. British Medical Journal 1987; 294:155–156.
5. Hassel AB, Creamer JE. Profound radycardia after addition of diltiazem to a beta blocker.

- British Medical Journal 1989; 298: 675.
- Isbister GK, Prior FH, Foy A. Citalopram-induced bradycardia and presyncope. *The Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35:1552–1555.
  - Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Ping L, et al. Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardia: a population based study. *PloS Medicine* 2009;6: e1000157.
  - Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, et al. Haemodynamic effects of propofol: data from over 25 000 patients. *Anesthesia and Analgesia* 1993; 77 (Suppl4):s21–s29.
  - AEMPS. Nota de seguridad de medicamentos (7-11-2014). Ivabradina (Corlentor<sup>®</sup>, Procoralan<sup>®</sup>): restricciones de uso en pacientes con angina de pecho crónica estable.
  - AEMPS. Nota de seguridad de medicamentos (27/30-4-2015). Riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco asociado a la administración de ▼Harvoni<sup>®</sup>, y la combinación de ▼Sovaldi<sup>®</sup> más ▼Daklinza<sup>®</sup>, con amiodarona.
  - Fármacos que prolongan el intervalo QT. *Bol Ter Andal*. 2017; 32 (2): 6-12.
  - 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 Pharmacology and Toxicology* (2016) 17:12.
  - Rick Turner J, Rodriguez I, Mantovani E et al. Drug-induced Proarrhythmia and Torsade de Pointes: A Primer for Students and Practitioners of Medicine and Pharmacy. *J Clin Pharmacol* 2018 Apr 19. Doi: 10.1002/jcph.1129. [Epub ahead of print].
  - Celaya Lecea M<sup>a</sup> C, Martínez Basterra J. Medicamentos y prolongación del intervalo QT. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2013; 21(1).
  - Masip M, Guerra JM. Abordaje de los pacientes con terapia antiarrítmica. *BIT*. Vol. 28, núm. 7, 2017

## ANÁLISIS DE LAS NOTIFICACIONES DE ARRITMIAS POR INTERACCIÓN EN ANDALUCÍA

Desde el inicio del programa de farmacovigilancia en Andalucía hasta el 31-10-2018 se han notificado 117 casos de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM) que entre el total de 349 RAM, contenían algún término agrupado de nivel alto (HGLT) correspondiente a ‘Arritmias’ y en los que además se consideró que dicha arritmia era secundaria a una interacción farmacológica entre dos o más fármacos (total de fármacos sospechosos por interacción= 311).

Es preciso aclarar que los datos de este análisis no son representativos de lo ocurrido en la población general, dadas las limitaciones inherentes al programa de notificación espontánea y al hecho de haberse incluido también en el análisis los casos procedentes de estudios (fundamentalmente, supervisión de RAM a través de CMBDH). En la tabla 1 se muestran las principales características de las notificaciones recibidas.

**Tabla 1. Principales características de las notificaciones**

Tipo de notificación	Espontánea 66 (56%); Estudios 51 (44%)
Sexo	Femenino 69 (59%); Masculino 44 (38%)
Edad	Mediana: 75 años; P25: 65 P75: 80
Ámbito asistencial	Intrahospitalario: 106 (84%); Extrahospitalario: 11 (9%) Desconocido: 9 (7%)
Profesión	Farmacéutico: 57 (45%); Médico: 56 (44%); Otros profesionales sanitarios: 11 (9%); Usuario: 2 (2%)
Factor contribuyente	Presente en 32 (27%) de los casos; 18/32 (56%) insuficiencia renal; 3/32 (9%) hipocalcemia
Vía administración	Oral: 223 (71%); Intravenosa: 18 (6%); Oftálmica: 7 (2%); Respiratoria (inhalación): 7 (2%)



Cabe señalar que un mismo caso puede estar notificado por más de un notificador y que cada notificación contiene una o más RAM atribuible a dos o más fármacos responsables de la interacción. La mayoría de casos correspondieron a bradiarritmias (Tabla 2). En la tabla 3

se muestran los grupos terapéuticos implicados en dichas interacciones, mientras que en la tabla 4 se listan los principios activos sobre los que había al menos 3 casos notificados de arritmia por interacción.

**Tabla 2. Distribución del tipo de arritmias notificadas**

<b>Término preferente (MedDRA)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b><i>Bradiarritmias:</i></b>	<b>99</b>	<b>77</b>
Bradycardia	62	48,1
Bradiarritmia	3	2,3
Bradycardia sinusal	3	2,3
Bloqueo auriculoventricular	12	9,3
Bloqueo auriculoventricular de segundo grado	1	0,8
Síndrome de Stokes-Adams	1	0,8
Bloqueo auriculoventricular completo	9	7,0
Ritmo nodal	2	1,6
Arritmia nodal	1	0,8
Parada cardíaca	3	2,3
Parada cardiorrespiratoria	2	1,6
<b><i>Taquiarritmias:</i></b>	<b>30</b>	<b>21</b>
Taquicardia	13	10,1
Taquicardia sinusal	1	0,8
Extrasístoles	2	1,6
Extrasístoles supraventriculares	1	0,8
Fibrilación auricular	6	4,7
Taquicardia ventricular	2	1,6
Fibrilación ventricular	2	1,6
<b><i>Arritmia</i></b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>Total</b>	<b>129</b>	<b>100</b>

**Tabla 3. Distribución de los grupos terapéuticos implicados**

<b>Grupo terapéutico ATC</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
Sistema cardiovascular (C)	233	75
Órganos de los sentidos (S)	18	6
Sistema nervioso (N)	16	5
Antiinfecciosos en general para uso sistémico (J)	10	3
Sistema respiratorio (R)	9	3
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (L)	6	2
Sistema digestivo y metabolismo (A)	5	2
Aparato genitourinario y hormonas sexuales (G)	4	1
Preparados hormonales sistémicos (excl. horm. sex.)	3	1
Sangre y órganos hematopoyéticos	3	1
Sistema musculoesquelético (M)	3	1
Medicamentos dermatológicos (D)	1	0,3
<b>Total</b>	<b>311</b>	<b>100</b>

Entre los fármacos cardiovasculares, los más frecuentemente involucrados han sido: digoxina (n=38/233 [16%], amiodarona (n=25/233 [11%], carvedilol (n=18/233 [8%], atenolol (n=17/233 [7%], diltiazem (n=14/233 [6%].

9/XXIV

Llama la atención que el segundo lugar lo ocupe el grupo de medicamentos administrados en forma de colirio pero que como se ha dicho anteriormente no están desprovistos de efectos sistémicos: 8 casos asociados a  $\beta$ -bloqueantes

adrenérgicos (5 timolol, 3 carteolol) y 8 asociados a fluorquinolonas (6 ciprofloxacino, 2 levofloxacino). Les siguieron el grupo de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso cuyo subgrupo más comúnmente implicado fueron los antidepresivos (6 casos) y el grupo de los antiinfecciosos para uso sistémico (4 quinolonas, 3 antivirales, 2 macrólidos, 1 antifúngico). Así como, fármacos que actúan en el sistema respiratorio: 5 adrenérgicos inhalatorios, 2 teofilinas, 1 rapatadina, 1 nedocromilo.

**Tabla 4. Fármacos con al menos 3 notificaciones**

Principio activo	n	(%)*
Digoxina	38	32,5
Amiodarona	25	21,4
Carvedilol	18	15,4
Atenolol	17	14,5
Diltiazem	14	12,0
Espironolactona	13	11,1
Bisoprolol	9	7,7
Verapamilo	8	6,8
Furosemida	7	6,0
Ivabradina	6	5,1
Enalapril	6	5,1
Ramipril	5	4,3
Flecainida	5	4,3
Propranolol	5	4,3
Timolol	5	4,3
Captopril	4	3,4
Eplerenona	4	3,4
Carteolol	3	2,6
Hidroclorotiazida	3	2,6
Levotiroxina	3	2,6
Nimodipino	3	2,6

\*Porcentaje respecto al total de 117 notificaciones que contenían algún tipo de arritmia por interacción

Dadas las limitaciones inherentes a los ensayos clínicos, tanto en cuanto al perfil de seguridad de cada medicamento, como en cuanto a la falta de información respecto a potenciales interacciones farmacológicas que pueden presentarse en la práctica clínica, se recomienda a

todos los profesionales sanitarios **notificar** cualquier sospecha de **arritmia** al Centro Andaluz de Farmacovigilancia (<https://www.cafv.es>), para identificar cualquier tipo de arritmia inducida por medicamentos.

<b>¿Qué se debe notificar?</b>	<b>NOTIFICACIONES DE MAYOR INTERÉS</b>
<b>SOSPECHAS de REACCIONES ADVERSAS a:</b>	
Medicamentos convencionales (prescripción o publicitarios)	Sospechas de reacciones adversas por <b>MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS RECIENTEMENTE</b> (comercializados en los 5 años anteriores)
Vacunas	<b>NUEVAS PRESENTACIONES</b> que contienen principios activos ya comercializados.
Contrastes radiológicos	Sospechas de reacciones adversas a fármacos <b>EN NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS</b>
Productos homeopáticos	<b>TODAS</b> las sospechas de reacciones adversas <b>GRAVES</b> de cualquier fármaco.
Plantas medicinales	<b>TODAS</b> las sospechas de reacciones adversas <b>DESCONOCIDAS</b> de cualquier fármaco
Fórmulas magistrales	Sospechas de reacciones adversas en <b>POBLACIONES ESPECIALES</b> (niños, ancianos, embarazadas).

#### Posibilidades de notificación de reacciones adversas a medicamentos

Página web: [www.cafv.es](http://www.cafv.es)

**Tarjeta Amarilla** (apartado de correo con franqueo pagado)

**Teléfono/Fax** 955 013 176

**Correo electrónico:** [cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es)

**Correo postal:**

Centro Andaluz de Farmacovigilancia  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Centro de Documentación Clínica Avanzada  
Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 SEVILLA

#### Recuerda

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia es también el punto de Vigilancia de Productos Sanitarios, donde los profesionales de nuestra comunidad deben notificar los incidentes derivados de ellos a través de formularios específicos (anexos III y IV) disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ([www.aemps.es](http://www.aemps.es)) o solicitando su envío desde el CAFV.

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly. Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Inmaculada Moraga Roperó, Silvia Calzón Fernández, Manuel Ollero Baturone, Antonio Matas Hoces, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengíbar García, Mercedes Ruiz Pérez. Redactor Jefe: Jaime Torelló Iserte.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.