

Grave prolongación del intervalo QT por venlafaxina

Serious QT interval prolongation associated with venlafaxine administration

Introducción

La prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) puede predisponer a la aparición de una taquicardia ventricular grave conocida con el nombre de *Torsades de pointes*, que puede llegar a ser mortal.

Son varias las causas que pueden originar este cuadro clínico, siendo los fármacos una de ellas. Antiarrítmicos, antipsicóticos, antibióticos o antidepresivos son algunos de los grupos farmacológicos involucrados en su aparición.

La venlafaxina es un antidepresivo que actúa inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina, noradrenalina y débilmente la de dopamina. En la práctica clínica está indicada en el tratamiento de episodios depresivos mayores y en la prevención de recurrencia de nuevos episodios. Entre los efectos adversos cardiovasculares asociados a su uso se han descrito: hipertensión, vasodilatación, hipotensión postural, síncope o taquicardia, y con una frecuencia desconocida, prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular (incluyendo *torsade de pointes*) (1).

Describimos el caso de un paciente joven, sin antecedentes cardiovasculares, que desarrolló una taquicardia sinusal grave con prolongación del intervalo QT con dosis máxima de venlafaxina.

Caso clínico

Paciente de 38 años, sin antecedentes de interés, diagnosticado de síndrome depresivo y en tratamiento con venlafaxina (75 mg- 150 mg - 150 mg v.o.) y alprazolam (1-2 mg v.o. /8 h). Acude al médico de Atención Primaria tras un episodio de dolor torácico opresivo, no irradiado y sin cortejo vegetativo, que oscila de intensidad durante el día pero que no cede a pesar del reposo. Se le realiza electrocardiograma (ECG) en el que se aprecia taquicardia sinusal en torno a 120 lpm con alteraciones en la repolarización.

Trasladado al hospital es ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos, donde un nuevo ECG confirma taquicardia sinusal persistente con alteraciones muy difusas en la repolarización,

así como ondas T negativas en la cara anterior y una prolongación del espacio QT en torno a 500 ms (Fig. 1). Se diagnostica como un Síndrome Coronario Agudo y se inicia tratamiento convencional con doble antiagregación (ácido acetilsalicílico 100 mg v.o./24 h y clopidogrel 75 mg v.o. /24 h), anticoagulación (enoxaparina 80 mg s.c./24 h) e infusión intravenosa de nitroglicerina a 10 ml/hora. Al continuar con taquicardia sinusal se inicia tratamiento con dosis bajas de betabloqueantes (atenolol 25 mg v.o./12 h).

La ausencia de alteraciones de marcadores cardíacos fue motivo de un nuevo ECG que indicó alteraciones regionales en la contractilidad. La realización de un estudio angiográfico coronario mostró un ventrículo izquierdo normal con una fracción de eyección del 65% y un análisis segmentario normal, mostrando unas arterias coronarias epicárdicas sin estenosis angiográficas significativas, descartando la existencia de enfermedad coronaria activa.

Ante la sospecha de que los efectos cardiovasculares puedan ser producidos por la venlafaxina, se retira el fármaco y se instaura tratamiento con sertralina 50 mg v.o./ día, disminuyendo la dosis de nitroglicerina a 5 ml/h hasta su posterior suspensión. El paciente progresó adecuadamente y continuó en tratamiento con sertralina y atenolol, acortándose el intervalo QT y manteniendo unas frecuencias cardíacas de alrededor de 80 lpm, con evolución del ECG hacia la normalización de la repolarización.

Discusión

El intervalo QT es la porción del trazado del ECG comprendido entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T, representando el momento de la despolarización y repolarización ventricular.

El síndrome de QT largo (SQTL) es un trastorno del sistema de conducción cardíaco que afecta principalmente a la repolarización ventricular. La alteración de los canales de

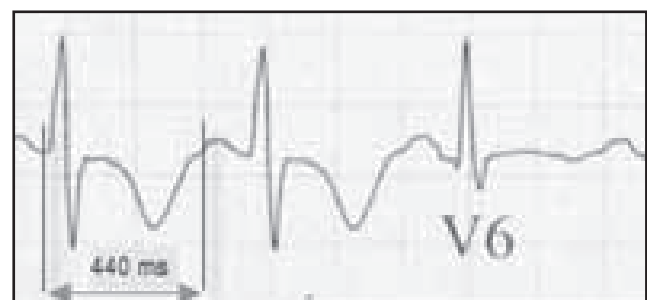


Figura 1. Prolongación del intervalo QT en el ECG del paciente. Valores: 99 LPM QT=440 ms QTc=570 ms

sodio, potasio o calcio (por salida inadecuada de potasio o entrada excesiva de sodio), produce, a nivel cardíaco, una sobrecarga de iones cargados positivamente durante la repolarización ventricular lo que conlleva una prolongación del intervalo QT, aumentando el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares malignas (*torsade de pointes*) y muerte súbita (2).

El SQTL puede ser de origen congénito o adquirido. El SQTL congénito se debe a mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos cardíacos para el sodio, calcio o potasio, existiendo distintos tipos de SQTL en función del cromosoma y canal iónico afectado.

El SQTL adquirido puede ser debido a patologías cardíacas (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, bradicardia), alteraciones hidroelectrolíticas (hipomagnesemia, hipokalemia), endocrinas, nutricionales o por medicamentos (3).

Entre los grupos de medicamentos más relacionados con este efecto se encuentran los antiarrítmicos clase IA (quinidina, procainamida, disopiramida) y clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida), antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol), antiinfecciosos (macrólidos, quinolonas), antipsicóticos (tioridazina, olanzapina, droperidol), procinéticos (domperidona, cisaprida) y antidepresivos. La mayoría de ellos actúan por bloqueo del canal de potasio (*Ik_r*) (3-5).

La venlafaxina, a diferencia de otros fármacos que desarrollan SQTL, ejerce un bloqueo concentración dependiente sobre los canales rápidos de sodio, principal canal iónico implicado en la despolarización, como se observó en un estudio realizado en células cardíacas de cobja (6).

La relación de causalidad entre la reacción y la administración del fármaco se consideró como probable tras aplicar el algoritmo de Karl-Lasagna y fue notificada al Centro Regional de Farmacovigilancia.

Para conocer la frecuencia de aparición de este efecto adverso por venlafaxina, se solicitó al Centro Regional de Farmacovigilancia la realización de una consulta en la base nacional de sospecha de reacciones adversas (FEDRA). Realizada ésta con los criterios de "electrocardiografía", "arritmias ventriculares", "parada cardíaca" y "alargamiento QT" se encontraron cuatro casos de alteraciones

cardíacas (tres de ellos por sobredosis e intento de suicidio), pero ningún caso descrito de *torsade de pointes*.

La probable relación de causalidad entre prolongación del intervalo QT y venlafaxina no exime de su utilización. Sin embargo, deberían considerarse la relación beneficio-riesgo, no superar las dosis recomendadas, valorar la medicación concomitante a fin de evitar interacciones y mantener una supervisión adecuada del paciente durante el tratamiento, aunque en casos como el que describimos no se encuentran factores que puedan hacer sospechar de una alteración cardíaca por el uso de venlafaxina.

Bibliografía

1. Agemed: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos).Ficha técnica venlafaxina [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Disponible en: www.agemed.es
2. Al-Khatib SM et al. What clinicians should know about the QT interval. JAMA 2003, 289(16): 2120-7. Goldberger AL. Electrocardiografía. En: Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Harrison principios de medicina interna. Vol 1. 15ª edición. Madrid: Mc Graw Hill-Interamericana de España, S.A.U; 2002. p 1487- 1498.
3. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. Lancet.1999; 354(9190): 1625-33.
4. 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. Am Heart J. 2007 Jun; 153(6):891-9.
5. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. Rev Esp Cardiol. 2007 Jul; 60(7):739-52.
6. Khalifa M, Daleau P, Turgeon AJ. Mechanism of sodium channel block by venlafaxina in guinea pig ventricular myocytes. Pharmacol Exp Ther 1999 Oct; 291 (1):280-4.

Noelia Rubio Álvaro, Pilar Tejedor Prado,
Francisco José Hidalgo Correas y Benito García Diaz

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Severo Ochoa.
Leganés. Madrid. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: noerual@hotmail.com (Noelia Rubio Álvaro).

Recibido el 24 de abril de 2014; aceptado el 25 de junio de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.7537