

Figura 2. Evolución del volumen latido en los grupos de ivabradina y de control. IVAB: ivabradina.

CONFLICTO DE INTERESES

El laboratorio Servier proporcionó gratuitamente el preparado de ivabradina en polvo para su administración por vía intravenosa.

Marina Pascual Izco^a, Borja Castejón^b, María José Piedras^b, José Luis Zamorano^a, Marcelo Sanmartín^{a,*} y Carlos Zaragoza^b

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS)-Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Unidad de Investigación del Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS)-Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: msanfer@me.com (M. Sanmartín).

On-line el 24 de febrero de 2017

BIBLIOGRAFÍA

- Núñez-Gil IJ, Martín-Reyes R, Bardají A, et al. Ischemic heart disease and acute cardiac care 2015: a selection of topical issues. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:408–414.
- Roubille F, Lattuca B, Busseuil D, et al. Is ivabradine suitable to control undesirable tachycardia induced by dobutamine in cardiogenic shock treatment? *Med Hypotheses.* 2013;81:202–206.
- Verrier RL, Silva AFG, Bonatti R, et al. Combined actions of ivabradine and ranolazine reduce ventricular rate during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26:329–335.
- Pascual Izco M, Alonso Salinas G, Sanmartín Fernández M, et al. Clinical experience with ivabradine in acute heart failure. *Cardiology.* 2016;134:372–374.
- Barillà F, Pannarale G, Torremeo C, et al. Ivabradine in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a preliminary randomized prospective study. *Clin Drug Investig.* 2016;36:849–856.
- Bakkehaug JP, Naesheim T, Torgersen Engstad E, et al. Reversing dobutamine-induced tachycardia using ivabradine increases stroke volume with neutral effect on cardiac energetics in left ventricular post-ischaemia dysfunction. *Acta Physiol.* 2016;218:78–88.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2016.11.039>

0300-8932/

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prevención de eventos adversos cardiacos relacionados con el uso de fármacos en pacientes con trastorno mental grave: a propósito de un caso



Prevention of Cardiac Adverse Events Associated With the Use of Drugs in Patients With Severe Mental Illness: Case Report

Sr. Editor:

Los pacientes con trastorno mental grave son una población vulnerable a la aparición de problemas relacionados con los medicamentos debido al alto número de fármacos prescritos y a la existencia de comorbilidades¹. El cuidado de su salud física debe formar parte de su estrategia terapéutica general y debe incluir medidas preventivas para evitar situaciones de riesgo como la aparición de eventos adversos potencialmente mortales, como los asociados al uso de medicamentos que tienen la capacidad de alterar la conducción cardíaca. Es importante que los médicos conozcan los eventos adversos cardiovasculares que pueden presentarse con los fármacos utilizados para enfermedades cardíacas y no cardíacas, así como sus potenciales interacciones².

La alteración de la conducción puede manifestarse como una prolongación adquirida del intervalo QT del electrocardiograma (ECG), cuya causa más frecuente es farmacológica y es además un reconocido factor de riesgo de muerte súbita cardíaca secundaria a arritmias ventriculares tipo *torsade de pointes*³, o como bloqueos en la conducción, como se ha descrito con el litio⁴. El bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His (BCRIHH) es un

potencial marcador de enfermedad cardíaca grave, aunque en otros casos no se acompaña de enfermedad estructural reconocible y muestra un patrón característico en el ECG.

Se describe el caso de un varón de 56 años en el que se detectó, gracias a la estrecha vigilancia cardíaca llevada a cabo en el centro, un BCRIHH de nueva aparición que se inició con el tratamiento con formoterol y remitió tras la retirada del fármaco. El protocolo de vigilancia electrocardiográfica aplicado se ha incluido como «Buena Práctica del Sistema Nacional de Salud (SNS)» del año 2015 aprobado en el Consejo Interterritorial del SNS del 13 de abril de 2016⁵.

Se trata de un paciente no hipertenso, sin cardiopatía conocida, diagnosticado de esquizofrenia paranoide, hipotiroidismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en tratamiento con clotiapina 40 mg/día, clorpromazina (40 mg/ml) 250 gotas/día, levotiroxina 25 µg/día, omeprazol 20 mg/día, acetilcisteína 600 mg/día, calcio/vitamina D 600 mg/1.000 UI en 1 comprimido/día, y bromuro de ipratropio 18 µg/día. Los controles electrocardiográficos desde el ingreso estuvieron dentro de la normalidad y en el último control eran: ritmo sinusal a 70 lpm, sin bloqueo auriculoventricular ni de rama, y QTc 399 ms.

A los 7 meses del ingreso, inició tratamiento con formoterol 12 µg/día por mal control de su enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con mejoría sintomática. A los 7 días de iniciar el tratamiento, se realizó un ECG en el que se detectó BCRIHH de nueva aparición, ritmo sinusal a 70 lpm y QTc 438 ms (figura). El paciente indicó además dolor torácico en reposo de 5 min de duración en varias ocasiones durante los últimos 4 días, por lo que se lo derivó a urgencias del hospital de referencia. Tras

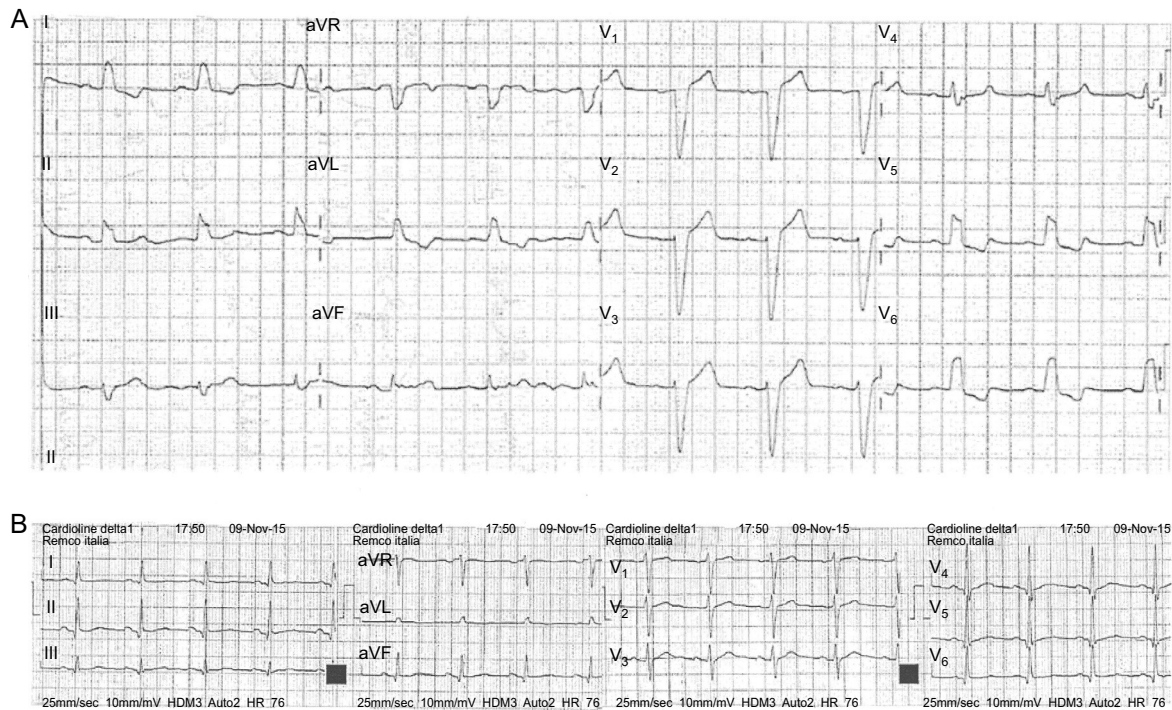


Figura. A: electrocardiograma del paciente tras la introducción de formoterol, en el que se aprecia un ritmo sinusal con bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His. B: electrocardiograma del paciente tras la suspensión de formoterol, en el que se aprecia un ritmo sinusal sin bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His.

determinación seriada de troponina T con resultado negativo y ecocardiografía transtorácica de estrés sin enfermedad estructural cardíaca relevante, se descartó síndrome coronario agudo. El paciente fue dado de alta con diagnóstico de dolor torácico mecánico y con la recomendación de seguimiento cardiológico. A su vuelta al centro, se suspendió el tratamiento con formoterol. A los 10 días de la suspensión del fármaco, se hizo un nuevo control, en el que se observó la desaparición del BCRIHH, con QTc 433 ms y frecuencia cardíaca de 78 lpm.

Aplicando el algoritmo de Naranjo⁶ para analizar la relación de causalidad entre la administración de formoterol y la aparición de la reacción adversa, se obtuvo una relación de «probable». El caso fue comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

El Instituto Psiquiátrico Servicios de Salud Mental José Germain es un centro sanitario público que presta servicios de salud mental especializada. Desde el año 2013 está vigente un protocolo interno orientado a prevenir la muerte súbita cardíaca iatrogénica secundaria al tratamiento farmacológico. Todos los pacientes que ingresan se someten a una valoración sistemática por medicina interna que incluye la realización de un ECG basal. La medición del intervalo QT se corrige en función de la frecuencia cardíaca (QT corregido [QTc]), utilizando la fórmula de Bazett en frecuencias entre 40 y 80 lpm y la de Friedericia para otras frecuencias cardíacas³. Posteriormente, se lleva a cabo una vigilancia periódica del ECG según las características de cada paciente y su tratamiento farmacológico. El objetivo es vigilar el alargamiento del segmento QT así como otras alteraciones del ritmo cardíaco.

Desde que se inició el seguimiento electrocardiográfico de los pacientes ingresados en nuestro centro, se han detectado varios casos de prolongación del intervalo QT relacionados con la administración de medicamentos que han sido notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia. Sin embargo, es la primera vez que se detecta BCRIHH de nueva aparición asociado a la administración de un fármaco.

Aunque en el caso que se describe finalmente se descartó el síndrome coronario agudo, consideramos que es muy relevante que los centros psiquiátricos dispongan de protocolos de actuación para detectar situaciones de riesgo cardíaco que puedan tener desenlace mortal. Es recomendable incluir la vigilancia del ECG en el control físico de los pacientes con trastorno mental grave para mejorar la seguridad en su asistencia sanitaria. Todo paciente polimedicado tiene mayor riesgo de eventos adversos por interacciones que pueden pasar inadvertidas al clínico y ser potencialmente graves².

Elena López-Lunar^{a,*}, Cristóbal Manuel Rodríguez-Leal^b, Rosa María Provencio-Arranz^a, José Manuel Carrascosa-Bernáldez^c y Álvaro Rivera-Villaverde^c

^aServicio de Farmacia Hospitalaria, Instituto Psiquiátrico Servicios de Salud Mental José Germain (IPJG), Leganés, Madrid, España

^bServicio de Medicina Interna, Instituto Psiquiátrico Servicios de Salud Mental José Germain (IPJG), Leganés, Madrid, España

^cDepartamento de Dirección, Instituto Psiquiátrico Servicios de Salud Mental José Germain (IPJG), Leganés, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: elopezlunar@gmail.com (E. López-Lunar).

On-line el 24 de enero de 2017

BIBLIOGRAFÍA

- Kukreja S, Kalra G, Shah N, Shrivastava A. Polypharmacy in psychiatry: a review. *Mens Sana Monogr.* 2013;11:82-99.
- Romero-León JM, Gálvez-Contreras MC, Díez-García LF. Bradicardia sintomática e insuficiencia cardíaca precipitadas por ivabradina a una paciente que recibe tratamiento antirretroviral. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:529.

3. Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J*. 2014;35:1306–1315.
4. Ficha técnica. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [citado 1 Jun 2016]. <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
5. Buenas prácticas en el Sistema Nacional de salud 2015. “Prevención de la muerte cardíaca súbita yatrogenica” [citado 7 Dic 2016]. http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/BBPP_2015/Estrategia_Cardiopatía/BBPP_CARDIO_Madrid_1.pdf.
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–245.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.004>
0300-8932/

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Saxagliptina e insuficiencia cardíaca en el estudio SAVOR-TIMI 53: bajo la lupa de Bradford Hill



Saxagliptin and Heart Failure in the SAVOR-TIMI 53 Trial: Reflections on the Bradford Hill Criteria

Sr. Editor:

La asociación entre la saxagliptina y un mayor riesgo de ingreso por insuficiencia cardíaca (IC) continúa siendo objeto de importante controversia^{1,2}. Por un lado, los mecanismos de dicho potencial efecto deletéreo son mayoritariamente desconocidos y especulativos. Por otro, y para hacer el escenario aún más complejo, nosotros señalamos recientemente un elevado riesgo de error de tipo 1 (hallazgo por azar) por un insuficiente ajuste por Bonferroni y una desviación aparente del plan estadístico inicial previsto por los autores³.

Dada la controversia de esta asociación y para ayudar a resolverla, el presente artículo pretende revisar de manera sintética, y mediante los criterios de causalidad de Bradford Hill, la asociación entre la saxagliptina y la IC.

La «fuerza de asociación», según la describió Hill, trata de averiguar si existe relación entre el supuesto factor causal y el efecto estudiado. La fuerza de una asociación es tanto mayor cuanto más separado el riesgo relativo esté de 1. Con la saxagliptina, la *hazard ratio* (HR) fue 1,27 y el intervalo de confianza del 95% (IC95%), 1,07-1,51 ($p = 0,007$)¹. Un análisis posterior en el que se incluyeron todos los ingresos por IC (análisis de eventos recurrentes o de Anderson-Gill) mostró una sutil atenuación de dicha relación (HR = 1,26) y además una reducción del límite inferior del IC95% hasta 1,02, es decir, muy próximo a la hipótesis nula¹. Esta atenuación se debió a que el mayor riesgo de IC de los pacientes tratados con saxagliptina solo se observó en los primeros 314 días, y era virtualmente neutro a partir de entonces (HR = 1,05; IC95%, 0,81-1,35)¹. Un análisis «excluyendo el primer ingreso por IC», como parte de un análisis de sensibilidad, mediante otro modelo denominado Prentice-Williams-Peterson no encontró mayor riesgo (HR = 1,06; IC95%, 0,75-1,50)¹. Es decir, diferentes métodos estadísticos arrojaron resultados diferentes, incluso contradictorios. Por otro lado, no hay que olvidar que el ingreso por IC era un criterio de valoración secundario, entendido, por lo tanto, como exploratorio, lo que aumenta las probabilidades de azar. Por todo lo anterior, se puede considerar que la fuerza de la asociación probablemente sea débil.

Hill consideró que un hallazgo es «consistente» si la relación entre las 2 variables se ha confirmado en más de un estudio, en poblaciones y circunstancias distintas. Para la saxagliptina esta relación es poco consistente, puesto que los estudios observacionales retrospectivos recientes no la han confirmado⁴ –aunque no todos⁵– y no hay evidencia experimental sólida.

La «especificidad» ocurre cuando para un efecto solo se plantea una única etiología. En el exceso de riesgo de IC en el grupo de saxagliptina, se puede especular que pudo deberse al azar por multiplicidad de variables secundarias (hasta 10)³, así como a la observación de un número de muertes mayor (no significativa-

mente) en el grupo de saxagliptina, lo cual pudo condicionar un menor número de sujetos en riesgo y, por lo tanto, un sesgo «hacia arriba» de la tasa de incidencia de IC³.

La «temporalidad» de una asociación es necesaria para asegurar que el factor de riesgo ha aparecido antes que el supuesto efecto, lo cual se verifica en el estudio¹.

El «gradiente biológico o relación dosis-respuesta» engloba la idea de que la frecuencia de la enfermedad aumenta con la dosis o la exposición. Para la relación entre la saxagliptina y la IC, actualmente no hay evidencia de «dosis-respuesta».

Respecto de la «plausibilidad biológica», el contexto biológico debe explicar lógicamente la etiología por la cual una causa produce un efecto. Este concepto está íntimamente relacionado con la «reproducibilidad» o «evidencia experimental». En este sentido, se debe indicar que el hallazgo es completamente inesperado, dado que los estudios previos no habían mostrado un mayor riesgo de edemas o retención hídrica¹. La disfunción endotelial y un aumento de los volúmenes ventriculares izquierdos se han implicado como potenciales mecanismos¹, aunque otros estudios indican beneficios⁶.

La «coherencia» de la asociación hacía referencia a que debía estar en consonancia con el conocimiento previo, relativo a los mecanismos biológicos. De nuevo, la asociación es inesperada, discordante con estudios posteriores⁴ –aunque no con todos⁵– y sin un mecanismo constante que relacione causa y efecto.

Finalmente, la «analogía» se fundamenta en relaciones de causa-efecto establecidas, en virtud de las cuales, si un factor de riesgo produce un efecto, otro con características similares debería producir el mismo impacto. En esta línea, la evidencia previa con fármacos de la misma familia (alogliptina) indica que podría haber una tendencia numérica no significativa hacia un mayor riesgo de IC.

Se concluye que, aplicando los criterios de Bradford Hill en su conjunto para valorar la asociación entre la saxagliptina y el riesgo de hospitalización por IC, no se encuentra una asociación sólida. Sin embargo, dado que la seguridad debe ser una prioridad, es completamente necesario que se realicen nuevos estudios prospectivos específicos para confirmar o rechazar si realmente existe asociación entre la saxagliptina y la IC.

Ana M. Cebrián Cuenca^a, Domingo Orozco Beltrán^b,
Jorge Navarro Pérez^c, Fernando Álvarez-Guisasola^d,
Julio Núñez Villota^c y Luciano Consuegra-Sánchez^{e,*}

^aCentro de Salud San Antón, Cartagena, Murcia, España

^bCentro de Salud Cabo Huertas, San Juan de Alicante, Alicante, España

^cInstituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

^dCentro de Salud de la Ribera del Órbigo, Benavides de Órbigo, León, España

^eServicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: lconsue@gmail.com (L. Consuegra-Sánchez).

On-line el 24 de enero de 2017