



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ARTÍCULO ESPECIAL

Citalopram, escitalopram y QT largo: ¿alerta o alarma?



Enric Álvarez^{a,*}, Sara Vieira^a y Xavier Garcia-Moll^b

^a Servicio de Psiquiatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERSAM, IBSantpau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IBSantpau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 10 de julio de 2013; aceptado el 24 de diciembre de 2013

Disponible en Internet el 17 de febrero de 2014

PALABRAS CLAVE

Citalopram;
Escitalopram;
QT;
Cardiotoxicidad;
Alerta

Resumen Las alertas generadas por las agencias reguladoras acerca de la posible toxicidad cardíaca del citalopram y el escitalopram han generado alarma entre los clínicos prescriptores. La revisión de los datos acerca de la mencionada toxicidad evidencia que debe limitarse a pacientes con historia clínica de síncope o en casos de intoxicación. Como medida de precaución debería introducirse la realización de un electrocardiograma en pacientes de edad avanzada.

© 2013 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Citalopram;
Escitalopram;
QT;
Cardiotoxicity;
Warning

Citalopram, escitalopram and prolonged QT: Warning or alarm?

Abstract The alerts issued by regulatory agencies on the potential cardiac toxicity of citalopram and escitalopram have caused alarm among clinicians. A review of the data concerning this topic shows that the alarm should be limited to patients with a history of syncope or poisoning. As a precautionary measure, an electrocardiogram should be performed on elderly patients.

© 2013 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El síndrome del QT largo (SQTL) es una alteración cardíaca causada por un alargamiento de la fase de repolarización del potencial de acción ventricular. En síntesis, está causado por una disfunción de la actividad de los ionóforos de K durante esta fase. La despolarización normal se produce por una entrada rápida de cargas positivas, en concreto iones Na y Ca al interior de la célula miocárdica. La reducción de cargas positivas que inicia la repolarización se produce cuando

la salida de iones K supera la entrada de sodio y calcio mencionada. Cuando esta salida de K se produce de forma deficiente o lenta se alarga la repolarización lo cual se constata en el electrocardiograma (ECG) con el alargamiento del QT (SQTL). El SQTL implica un aumento del riesgo de arritmia ventricular grave. El SQTL puede ser congénito por una «canalopatía» o adquirido, generalmente producido por un fármaco, y en este caso se denomina únicamente QT largo (QTL). Este es el caso que supuestamente ha inquietado a millones de pacientes en EE. UU. y Europa a través de sus respectivos médicos alertados por las agencias reguladoras (FDA y EMA) en relación con el citalopram y el escitalopram,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ealvarezm@santpau.cat (E. Álvarez).

2 de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) más usados en nuestro medio.

Existen unos criterios diagnósticos para el SQTL. Cada factor de riesgo y cada una de las alteraciones que el ECG puede presentar son puntuados según su peso en el diagnóstico. Van desde los 2 puntos de los antecedentes de síncope aparecido en el contexto de una situación de estrés, pasando por un punto en familiares diagnosticados de SQTL hasta un guarismo creciente según la duración del QT (2 puntos entre 460 y 470 ms de QT)¹.

La capacidad de un fármaco antidepresivo para inducir este tipo de efecto sobre el miocardio no guarda ninguna relación con su principal acción farmacodinámica, es decir, antagonizar estructuras sinápticas como transportadores de aminas, receptores, autorreceptores y eventualmente enzimas metabolizadoras. El mecanismo que altera la velocidad de salida del K durante la repolarización depende de la acción del fármaco sobre las proteínas que rodean el ionóforo de K y que regulan su apertura. Los medicamentos que interfieren en este mecanismo reduciendo o dificultando dicha apertura podrán potencialmente entorpecer la repolarización y alargar el QT en el ECG.

En agosto de 2011, la FDA advirtió que el citalopram no debe ser indicado en dosis superiores a 40 mg al día en adultos jóvenes y no más de 20 en personas mayores de 60 años debido a la posible inducción de anomalías eléctricas en el ECG. Las razones que expone la agencia reguladora se basan en la comunicación de casos a la propia agencia y en un estudio no publicado de farmacovigilancia doble ciego, controlado, en sujetos sanos que tomaron citalopram en dosis de entre 20 y 60 mg así como escitalopram en rangos equivalentes². Esta alerta compartida inicialmente por la EMA³ fue matizada en 2012; la FDA cambió el término «contraindicado» por «no recomendado», entendiéndose que algunos pacientes de riesgo pueden beneficiarse de dosis bajas de citalopram⁴. En cuanto a referencias preclínicas, existen datos en los que el citalopram alargaba el QT en perros Beagle, sin embargo, los niveles en plasma eran considerablemente más altos que en humanos⁵.

Respecto a estudios consultables en la bibliografía internacional, los datos son más que controvertidos con relación a la alerta de la FDA. En contraste con la opacidad de los datos de la agencia norteamericana, un metaanálisis sobre 40 ensayos clínicos de eficacia con citalopram incluyendo dosis entre 5 y 60 mg al día evidenciaron que el citalopram puede causar una reducción de la frecuencia cardíaca de unos 8 latidos de media pero ningún efecto significativo sobre el intervalo QT⁶.

En un estudio realizado en pacientes que tomaron sobredosis de escitalopram y fueron ingresados en servicios de urgencias tampoco encontraron datos muy alarmantes. Fueron 34 pacientes que tomaron hasta un máximo de 560 mg de escitalopram. Se detectaron casos de síndrome serotoninérgico de poca gravedad, bradicardia en 11 pacientes, taquicardia en 33, hipotensión en 8 casos y en 11 se halló un QT «de riesgo». No se produjo ningún caso de arritmia, convulsiones o fallecimiento⁷.

En enero de 2013 se ha publicado un estudio sobre la población atendida en 2 grandes hospitales de EE. UU. De todos los sujetos atendidos entre 1990 y 2011 fueron seleccionados todos los pacientes a los que se les practicó un ECG después de la prescripción de un antidepresivo.

Encontraron una relación modesta pero significativa entre la dosis de citalopram y escitalopram (además de la amitriptilina) y el QT. Sin embargo, los sesgos que supone esta metodología hacen difícil sacar conclusiones. Los pacientes a los que se realiza una exploración cardiológica son los que el clínico valora como de mayor riesgo cardíaco ya que no se trata de un estudio prospectivo ni que relacione la concentración en sangre con el QT⁸.

El estudio que ofrece una información sin duda más fiable es el publicado por Zivin et al. en el que estudian la población atendida en los centros de la Asociación de Veteranos (Veterans Health Administration) entre 2004 y 2009. En una muestra de más de medio millón de pacientes no encuentran diferencias en relación con arritmia ventricular o muerte por causa cardiológica entre los sujetos que recibieron más de 40 mg/día y aquellos que no sobrepasaron los 20 mg/día. Recalcan, además, que los datos obtenidos no difieren de los hallados en una población parecida en tamaño tratada con sertralina, fármaco sobre el que no pesa ninguna alerta. En este artículo se cuestiona la conveniencia de mantener la alerta sobre este antidepresivo⁹.

En situación clínica habitual en cuanto a dosis e indicación con escitalopram, existen 2 únicos casos comunicados («case reports») de QTL y arritmia. El primero de ellos en una paciente sana de 42 años; se trata de una observación realizada en Taiwán. El QT volvió a la normalidad al suspenderse el fármaco¹⁰. El segundo se ha referenciado en EE. UU. Una paciente de 40 años empezó a presentar síncope y caídas después de que al recaer le fuera sustituida la fluoxetina por 40 mg de citalopram 2 veces al día¹¹. Los autores opinan que la paciente presentaba un SQTL congénito que fue «desenmascarado» por el citalopram. Así pues, los 2 casos publicados de QTL inducidos por escitalopram en la práctica diaria con relación a los millones de pacientes que lo han consumido en todo el mundo no constituyen otra preocupación para el clínico sino que el fenómeno es posible pero altamente improbable.

Existen 2 mecanismos para que un fármaco induzca un QTL en una persona que no lo presenta congénito. Una posibilidad es por una mutación de uno de los genes que codifica las proteínas que regulan la apertura del canal de K y otra que el propio fármaco interfiera en una de estas proteínas. Aunque esta última ha sido señalada como posible responsable de este caso aislado o de los casos de intoxicación, la realidad es que los datos experimentales no lo apoyan en absoluto.

La proteína G que se activa en el interior rectifica el flujo en los canales de K (GIRK). Esta proteína también conocida por Kir 3, se activa a través de varios receptores acoplados a ella y se han identificado 4 subtipos. Los fármacos que la inhiben en mayor o menor medida pueden reducir o enlentecer la salida de K intracelular alargando la repolarización a nivel del músculo cardíaco. Un estudio preclínico realizado en Japón años atrás establecía una especie de «ranking» de fármacos antidepresivos que mostraban esta capacidad. Aunque variaba el subtipo afectado según el fármaco, todos los antidepresivos tricíclicos (imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina y clomipramina) eran mucho más potentes inhibiendo esta proteína reguladora del canal de K que el citalopram. La maprotilina (tetracíclico) mostraba una actividad parecida a la imipramina; y en cuanto a los ISRS, la fluoxetina triplicaba el efecto del citalopram. La

fluvoxamina y el bupropion no parecen afectar en absoluto la actividad de los canales de K¹². El mismo grupo japonés ha comunicado más recientemente resultados sobre el resto de los antidepresivos. La sertralina específicamente y en menor grado duloxetina y venlafaxina tienen un efecto inhibitorio sobre estas estructuras, mientras que mianserina y mirtazapina prácticamente no ejercen ninguna acción sobre ellas¹³. Aunque los autores no hacen una traslación directa a la clínica dado el carácter preclínico y experimental de su trabajo, evidencian obviamente que el efecto de los anti-depresivos sobre el flujo de iones puede tener relación con efectos terapéuticos y efectos secundarios, principalmente sobre el sistema nervioso y el corazón.

Los casos descritos de QTL con citalopram se han detectado en sujetos que habían tomado 140 mg de media en situación de intoxicación⁷, 4 veces la dosis máxima recomendada. Los casos de arritmia ventricular o QTL severo se han encontrado en pacientes renales terminales o con alteraciones severas del ionograma en contraste con los descritos en pacientes tratados con tricíclicos o haloperidol.

Aun así, la posibilidad de inducción de QTL existe con citalopram. Sin embargo, no hay que perder de vista que otros fármacos como el resto de los ISRS no se han estudiado adecuadamente y que los tricíclicos en su totalidad están considerados, literalmente, como prolongadores del QT como efecto de clase¹⁴. Por tanto, las alternativas a citalopram y escitalopram deben considerarse con cautela y con esta perspectiva.

Por otra parte, la toxicidad cardíaca en general del escitalopram es poco relevante como se demuestra en un reciente ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo publicado en *JAMA*. El escitalopram demostró reducir de forma significativa el riesgo de isquemia cardíaca inducida por estrés mental (MSIMI: mental stress-induced myocardial ischemia)¹⁵. No se registró ningún caso de QTL.

Finalmente, aunque el concepto de segmento QT es fácilmente asequible a cualquier clínico, debe tenerse en cuenta que la medición de este parámetro puede variar con la frecuencia cardíaca por lo que debe ajustarse a la misma, lo cual constituye el QTc o QT corregido por la frecuencia cardíaca.

Las recomendaciones más sensatas que comparten una buena parte de los autores en relación con la indicación de citalopram y escitalopram son:

- 1) El citalopram es razonablemente seguro a dosis terapéuticas. El posible incremento del QTc es pequeño y no supone en personas sanas un riesgo incrementado de arritmia.
- 2) Con niveles en plasma altos/tóxicos existe una asociación con el QT.
- 3) Es recomendable evitar este fármaco en pacientes con antecedentes familiares o personales de muerte súbita o de haber presentado síncope de repetición no filiados.
- 4) Es recomendable practicar siempre un ECG con cualquier fármaco nuevo que sea instaurado a partir de una cierta edad, así como controlar periódicamente el ionograma (Na, K y Ca).
- 5) En caso de sustitución del citalopram o del escitalopram ante la aparición de síncope no filiados o constatación de prolongación del QTc, el nuevo

fármaco indicado debe ser monitorizado con ECG periódicos dada la relevancia del factor idiosincrático del paciente ante este tipo de toxicidad. La siguiente URL asociada a la American Medical Association (AMA) mantiene al día un listado por grupos de riesgo con relación a la capacidad de todos los fármacos de prolongar el QT: <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>.

En todo caso, cualquier tentación de cambio debe implicar una consideración de riesgo/beneficio que en la inmensa mayoría de los pacientes supondrá la continuación del tratamiento. Si esta alarma sirve para mejorar la seguridad de nuestros pacientes habrá dejado un «poso» positivo, pero si implica la sustitución del tratamiento, en ocasiones, por otro fármaco de mayor riesgo (tricíclicos o sertralina) o la reducción de la dosis por debajo de las dosis terapéuticas puede fomentar la medicina defensiva y prescindir del criterio clínico en el momento de tomar decisiones. No deberían producirse más recaídas depresivas por esta causa. El riesgo de autolisis que supone una nueva recaída es, con mucho, una diferencia significativamente superior a inducir un alargamiento del QT que ponga en peligro la vida del paciente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Enrique Alvarez ha recibido honorarios por realizar actividades docentes por parte de algunas compañías farmacéuticas incluyendo Eli Lilly, Lundbeck, Pfizer, Sanofi, Bristol-Myers. También ha participado como coordinador local o nacional en ensayos clínicos patrocinados por las mismas compañías.

No ha recibido ninguna financiación para la realización del presente trabajo. Ha participado como autor principal.

Sara Vieira no ha recibido ninguna financiación para la realización de este trabajo. Ha participado en la realización del estudio local.

Xavier Garcia-Moll no ha recibido ninguna financiación para la realización del presente trabajo. Ha participado en su redacción como coautor y revisor técnico.

Bibliografía

1. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88:782-4.
2. FDA Drug Safety Communication. August 24, 2011 [acceso 11 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/DrugsSafety/ucm269086.htm>

3. EMA Patient Health Protection. 27 October 2011 [acceso 15 May 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/10/WC500117061.pdf
4. FDA Drug Safety Communication. March 28, 2012 [acceso 28 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugsSafety/ucm297391.htm>
5. Howland RH. A critical evaluation of the cardiac toxicity of citalopram: Part 1. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2011;49:13–6.
6. Rasmussen SL, Overø KF, Tanghøj P. Cardiac safety of citalopram: Prospective trials and retrospective analyses. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:407–15.
7. Van Gorp F, Whyte IM, Isbister GK. Clinical and ECG effects of escitalopram overdose. *Ann Emerg Med.* 2009;54:404–8.
8. 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;29:346.
9. Zivin K, Pfeiffer PN, Bohnert AS, Ganoczy D, Blow FC, Nallamothu BK, et al. Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. *Am J Psychiatry.* 2013;170:642–50.
10. Tseng PT, Lee Y, Lin YE, Lin PY. Low-dose escitalopram for 2 days associated with corrected QT interval prolongation in a middle-aged woman: A case report and literature review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34, 210.e13-210.e15.
11. Deshmukh A, Ulveling K, Alla V, Abuissa H, Airey K. Prolonged QTc interval and torsades de pointes induced by citalopram. *Tex Heart Inst J.* 2012;39:68–70.
12. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K. Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by various antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:1841–51.
13. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K. Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by different classes of antidepressants. *PLoS One.* 2011;6:e28208.
14. Van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC, Hofman A, Aarnoudse AJ, Bagnardi V, et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29:9–15.
15. Jiang W, Velazquez EJ, Kuchibhatla M, Samad Z, Boyle SH, Kuhn C, et al. Effect of escitalopram on mental stress-induced myocardial ischemia: Results of the REMIT trial. *JAMA.* 2013;309:2139–49.