

Recomendaciones para la monitorización del intervalo QT en pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina/cloroquina

DIVISIÓN DE FARMACIA CLÍNICA, SOCIEDADES CHILENA DE MEDICINA INTENSIVA E INFECTOLOGÍA.



Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF)

27 de abril 2020. Versión 1

Colaboradores:

Dr. Rodrigo Altamirano, QF. Mariana Arias, QF. Fernando Bernal, QF. Nicolle Flores, QF. Claudio González, QF. Rubén Hernández, QF. Paula Impellizeri, Dr. Christian Karmelic, QF. Ruth Rosales

RESUMEN EJECUTIVO RECOMENDACIONES

Recomendaciones de monitorización del intervalo QTc en pacientes COVID-19 en tratamiento con hidroxicloroquina/cloroquina	
Evaluación inicial	Recomendamos suspender y evitar fármacos que prolonguen el intervalo QTc.
	Controlar ECG basal, función renal, función hepática, potasio, calcio y magnesio plasmático.
	Recomendamos evaluar ajuste de dosis en falla renal y utilizar con precaución en daño hepático avanzado (Child-Pugh C).
Contraindicaciones relativas	Evaluar el riesgo/beneficio del uso de hidroxicloroquina/cloroquina en pacientes con antecedentes de síndrome de QT largo.
	Evaluar el riesgo/beneficio del uso de hidroxicloroquina/cloroquina si QTc basal > 500 ms (ó > 530-550 ms en pacientes con QRS > 120 ms)
	Recomendamos evitar la asociación hidroxicloroquina/cloroquina con azitromicina en pacientes con antecedentes de síndrome de QT largo o QTc basal > 500 ms (ó > 530-550 ms en pacientes con QRS > 120 ms).
Seguimiento y ajuste de dosificación	Recomendamos utilizar telemetría cuando esté disponible antes del inicio de la terapia
	Controlar un ECG 2-3 hrs posteriores a la segunda dosis de hidroxicloroquina/cloroquina.
	Controlar un ECG diario mientras dure la terapia con hidroxicloroquina/cloroquina.
	Se recomienda suspender fármacos que sean prolongadores del intervalo QT que no hayan sido suspendidos previamente, como azitromicina , si el intervalo QTc aumenta en > 60 ms por sobre el basal o el QTc absoluto es mayor a 500 ms (ó > 530-550 ms en pacientes con QRS > 120 ms).
	Recomendamos reducir la dosis de hidroxicloroquina/cloroquina , si persiste la prolongación del intervalo Qtc > 60 ms por sobre el basal o el QTc absoluto es mayor a 500 ms (ó > 530-550 ms en pacientes con QRS > 120 ms).
	Evaluar el riesgo/beneficio del tratamiento con hidroxicloroquina/cloroquina y la suspensión de esta , si persiste la prolongación del intervalo Qtc > 60 ms por sobre el basal o el QTc absoluto es mayor a 500 ms (ó > 530-550 ms en pacientes con QRS > 120 ms).

Actualmente, nos enfrentamos a la pandemia COVID-19, patología causada por el virus SARS-Cov 2, el cual surgió en la ciudad de Wuhan en diciembre del 2019. [1]

A la fecha no existe evidencia contundente que permita establecer una estrategia farmacológica como primera línea de tratamiento. Sin embargo, estudios han demostrado que hidroxicloroquina y cloroquina tienen actividad in vitro contra el virus. [2,3] Adicionalmente, estudios in vivo han mostrado resultados clínicos favorables y cura virológica. Sin embargo, la evidencia disponible no ha logrado disminuir la incertidumbre aún, sobre los beneficios potenciales de esta terapia, como por ejemplo mortalidad y tiempo en la resolución de síntomas. [4,5].

Tomando en consideración la evidencia disponible hasta la fecha y la necesidad de entregar a la comunidad hospitalaria protocolos de tratamiento que evalúen la seguridad y eficacia de los tratamientos disponibles, la Sociedad Chilena de Infectología y la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva, han recomendado considerar el uso de hidroxicloroquina para pacientes con neumonía por SARS-Cov 2 dentro los primeros siete días de inicio de los síntomas y cloroquina en caso de no disponer de hidroxicloroquina.

Aunque, estos medicamentos tienen un perfil de seguridad favorable, existe preocupación por su uso en relación a la prolongación del intervalo QT, evento adverso descrito previamente con el uso de estos fármacos. El cual, se produce por el bloqueo de canales de potasio secundario al uso de estos medicamentos.

Adicionalmente, un estudio clínico prospectivo no randomizado de baja calidad metodológica, mostró resultados favorables en pacientes que recibieron azitromicina en asociación a hidroxicloroquina. [6] A pesar de la ausencia de pruebas concluyentes que respalden esta asociación algunos centros lo han utilizado de forma sistemática. Dado que, azitromicina también puede prolongar el intervalo QT, existe incertidumbre respecto a la incidencia de arritmias ventriculares relacionadas a la asociación de estos fármacos.

La prolongación del intervalo QT se puede observar en distintas situaciones clínicas y está asociada a riesgo de muerte súbita por un tipo de taquicardia ventricular polimorfa llamada Torsión de Puntas (TdP).

En un estudio descriptivo, retrospectivo de 84 pacientes bajo tratamiento con hidroxicloroquina y azitromicina se observó una prolongación del QTc mayor de 40 ms en un 30% de los pacientes y un QTc mayor a 500 ms en un 11% de estos. [7]

El intervalo QT, es una medida electrocardiográfica que refleja la duración de la repolarización ventricular. Corresponde al intervalo comprendido desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T, evitando las derivadas con onda U. Puede ser difícil identificar el final de la onda T, en estas situaciones puede ser útil dibujar una tangente a la rama descendente de la onda T y definir como el final de esta, la intersección de la tangente con la línea isoeléctrica. [8]

En pacientes con Fibrilación auricular se sugiere utilizar el promedio de varias mediciones de QT (hasta 10). [8]

Debido, a que la duración de la repolarización ventricular aumenta con frecuencias cardíacas bajas y disminuye con frecuencias cardíacas elevadas, el intervalo QT debe ser corregido por la frecuencia cardíaca del paciente. [8,9] Esta corrección se realiza de acuerdo a las siguientes fórmulas disponibles:

Corrección	Fórmula
Bazett	$QTc = QT/\sqrt{RR}$
Fredericia	$QTc = QT/(RR)^{1/3}$
Framingham	$QTc = QT + 0.154(1-RR)$

En general la fórmula más utilizada es la de Bazett. Sin embargo, esta fórmula puede sobreestimar el QT cuando la frecuencia cardíaca es mayor a 100 l/min o subestimarlo cuando la frecuencia cardíaca es menor a 60 l/min. En estas situaciones es recomendable utilizar la fórmula de Fredericia o Framingham. [8, 9]

La medición del intervalo QT puede ser realizada en un electrocardiograma (ECG), estándar de 12 derivaciones a 25 mm/seg, en el cual se debe identificar la derivada con un extremo de onda T mejor definido y con mayor intervalo QT, siendo en general V3 y V4 las derivadas que cumplen estas características. Se considera que un QTc prolongado cuando este es mayor a 450 ms en hombres y mayor a 470 ms en mujeres. [8,9]

Se han descrito factores que se asocian a riesgo de prolongación del intervalo QT y por lo tanto a un aumento teórico del riesgo de TdP. Algunos de estos factores son modificables, como el uso de otros medicamentos concomitantes que prolongan el QT, la presencia de trastornos electrolíticos, entre otros. Dentro de los factores no modificables se encuentran, el sexo femenino, edad mayor de 65 años, la enfermedad cardíaca estructural, los síndromes congénitos de QT largo y la insuficiencia hepática o renal. [8, 10-13]

Tisdale y cols., realizaron y validaron un puntaje de categorización para predecir el riesgo de prolongación del intervalo QT en pacientes adultos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares (tabla 1). Esta puntuación establece tres categorías de riesgo (bajo, medio, alto), lo cual permite identificar a los pacientes de mayor riesgo de presentar prolongación del intervalo QT y, por lo tanto, TdP. [14]

Tabla N°1: Score de riesgo de prolongación QT (score Tisdale)

Factores de riesgo	Puntos	Estratificación de riesgo según puntaje	
		Categorización	Puntaje total
Edad ≥ 68 años	1	Bajo riesgo	≤ 6 puntos
Sexo femenino	1		
Diurético de asa	1		
K + ≤ 3.5 mEq/L	2	Riesgo moderado	7-10 puntos
QTc basal ≥ 450 ms	2		
IAM*	2		
Uso de 1 fármaco que prolongue el QTc**	3	Alto riesgo	≥ 11 puntos
Uso de ≥ 2 fármacos que prolongan el QTc**	3		
Sepsis	3		
Insuficiencia cardíaca	3		
Puntuación máxima de riesgo	21		

*IAM: Antecedentes de infarto agudo al miocardio; **: **Revisar tablas de interacciones en anexo**

Adicionalmente, se deben tener en consideración otros factores que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QTc, como interacciones farmacocinéticas en las cuales puede haber una disminución del metabolismo de hidroxiclороquina/cloroquina. También, la presencia de falla renal y/o hepática pueden llevar a una disminución en la eliminación de estos medicamentos y, por tanto, un aumento de sus concentraciones plasmáticas. [14, 15] Es importante considerar que entre los factores de riesgo que podrían predisponer a arritmias están la injuria miocárdica producida por mecanismo directos o indirectos mediados por la respuesta inmune frente al virus. Datos de series de pacientes con COVID-19 en Wuhan, China han reportado injuria cardíaca (elevación de los biomarcadores de injuria cardíaca por encima del límite de referencia superior del percentil 99) en 7% a 23% de los pacientes. [17-19]

Si bien el porcentaje de riesgo de TdP es bajo en pacientes con hidroxiclороquina/cloroquina, la cantidad de pacientes con COVID-19 que serán hospitalizados y manejados con esta terapia hace que el número absoluto de pacientes con riesgo de arritmia sea significativo. Es probable que los pacientes ingresados con COVID-19 que se encuentren en un estado de mayor gravedad, tengan un QTc basal más largo como resultado de su condición clínica, sin embargo, este grupo de pacientes podría obtener el mayor beneficio de estas terapias potencialmente efectivas. [13]

Se requiere de una estrecha monitorización de los pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina/cloroquina para identificar a aquellos con mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc y de TdP, para poder maximizar la seguridad de estas terapias y evitar su suspensión en pacientes que puedan beneficiarse de ellas.

RECOMENDACIONES DE MONITORIZACIÓN DEL INTERVALO QT_c EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO DE HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA

I. Monitorización en pacientes hospitalizados. [8, 20-24]

Las siguientes estrategias están basadas en un esquema de base de hidroxiclороquina/cloroquina, pero pueden ser aplicadas al uso lopinavir/ritonavir, azitromicina y/o al uso combinado de estos fármacos.

a) Evaluación inicial

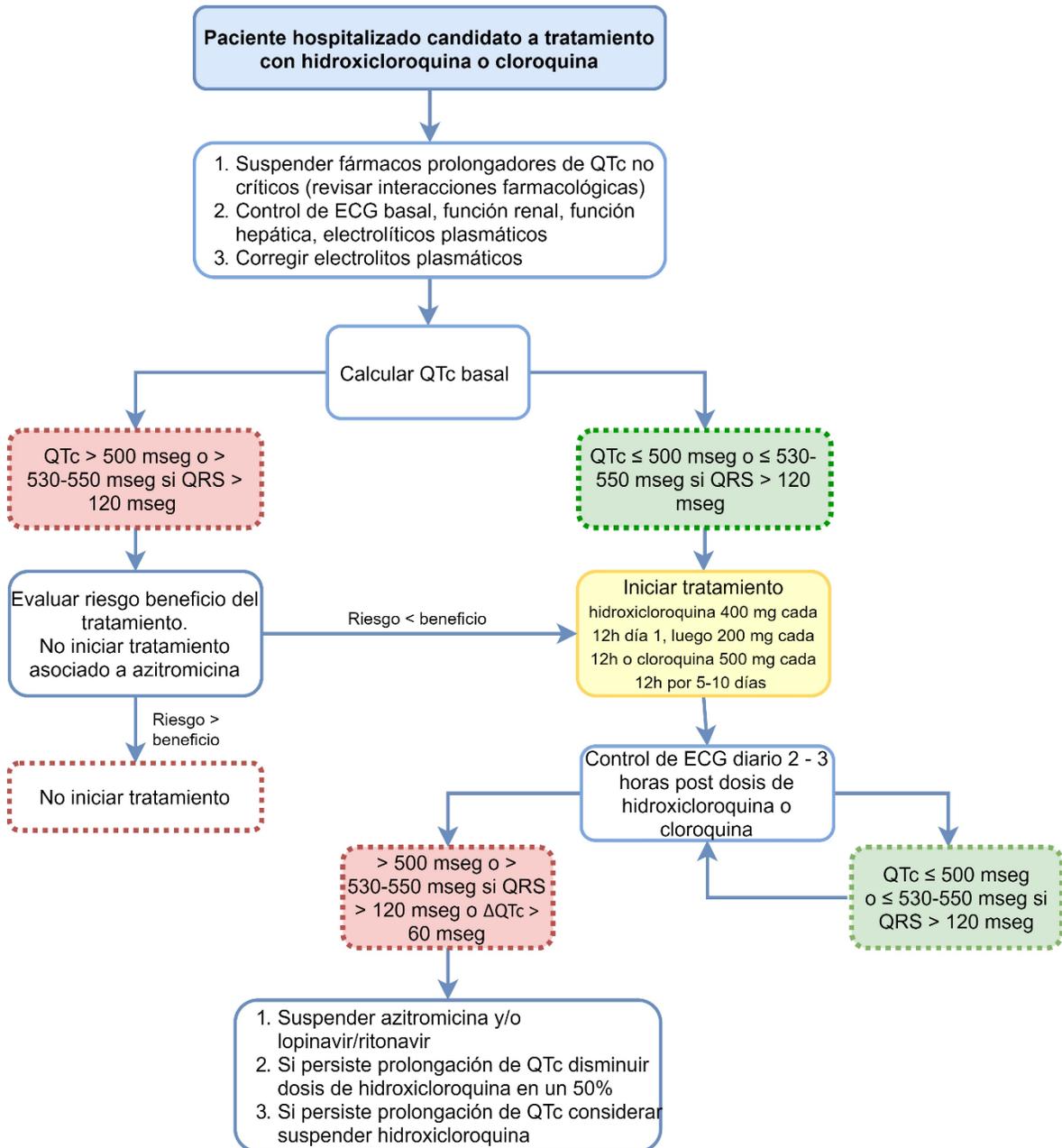
- 1) Suspender y evitar todos los fármacos que prolonguen el intervalo QT, que no sean indispensables (**ver anexo**). Considerar efecto residual para fármacos de vida media prolongada.
- 2) Controlar ECG basal, función renal, función hepática, potasio, calcio y magnesio plasmático.
- 3) Evaluar ajuste de dosis del fármaco en presencia de falla renal, utilizar con precaución en presencia de daño hepático avanzado (Child-Pugh C)

b) Contraindicaciones relativas (evaluar riesgo/beneficio)

- 1) Antecedentes de síndrome de QT largo.
- 2) QT_c basal > 500 ms (ó > 530-550 ms en pacientes con QRS > 120 ms).
- 3) Frente a la presencia de contraindicaciones relativas se recomienda evitar la asociación hidroxiclороquina/cloroquina y azitromicina, y privilegiar la monoterapia con hidroxiclороquina/cloroquina.

c) Monitorización continua, ajuste de dosis e interrupción del fármaco.

- 1) Utilizar telemetría cuando esté disponible.
- 2) Monitorizar y optimizar los electrolitos plasmáticos cada 24 horas (hrs) y previo a la administración del fármaco.
- 3) Realizar un ECG 2-3 hrs después de la segunda dosis de hidroxiclороquina/cloroquina. Posteriormente, realizar un ECG diario.
- 4) Si el intervalo QT_c aumenta en > 60 ms por sobre el basal o el QT_c absoluto es mayor a 500 ms (ó > 530-550 ms en pacientes con QRS > 120 ms), se recomienda suspender fármacos que sean prolongadores del intervalo QT, que no hayan sido suspendidos previamente, como azitromicina. Si persiste la alteración de QT_c, reduzca la dosis de hidroxiclороquina/cloroquina y repita el ECG diariamente.
- 5) Si a pesar de esto, el QT_c permanece aumentado > 60 ms por sobre el basal y / o QT_c absoluto > 500 ms (o > 530-550 ms si el QRS > 120 ms), evalúe el riesgo/beneficio de la terapia en curso y considerar la interrupción de hidroxiclороquina/cloroquina.



II. Monitorización sugerido para uso clínico ambulatorio [8, 13, 20-24]

Actualmente, el tratamiento de hidroxiclороquina/clороquina está sugerido **solo** en pacientes hospitalizados, la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva y la Sociedad Chilena de Infectología, **no recomiendan** el uso de hidroxiclороquina/clороquina en forma ambulatoria, debido al alto riesgo asociado al uso de estos fármacos, junto a la dificultad en la monitorización. Sin embargo, en el caso de uso ambulatorio de estas terapias, se realizan las siguientes recomendaciones:

a) Evaluación inicial.

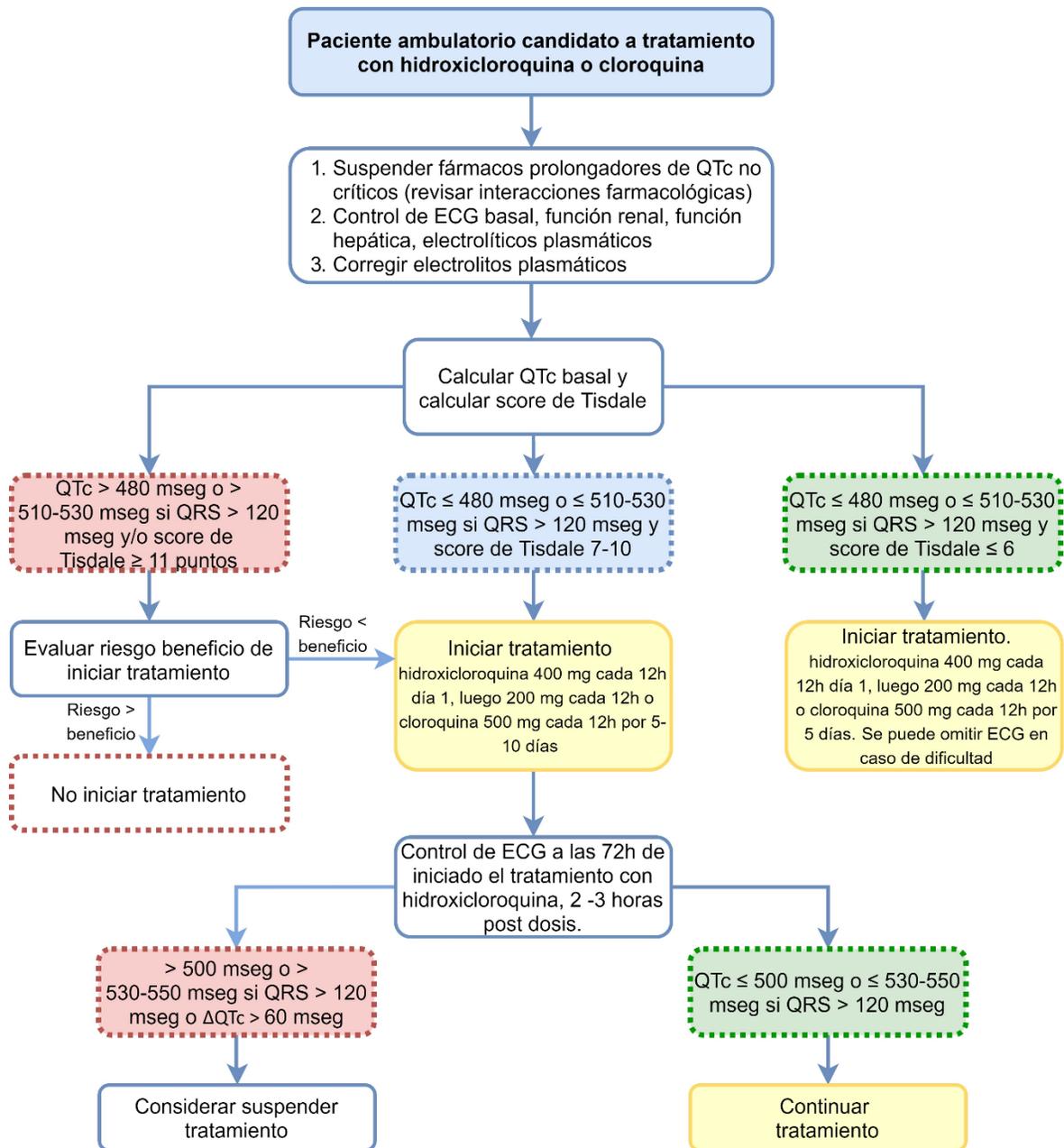
- 1) Suspender y evitar todos los fármacos que prolonguen el intervalo QT, que no sean indispensables (**ver anexo**). Considerar efecto residual para fármacos de vida media prolongada.
- 2) Controlar ECG basal, función renal, función hepática, potasio, calcio y magnesio plasmático.
- 3) Evite el inicio ambulatorio en el contexto de insuficiencia renal o hepática aguda. Utilizar con precaución en daño hepático crónico avanzado (Child-Pugh C). En caso de indicar la terapia evaluar ajuste de dosis.

a) **Contraindicaciones relativas** (evaluar riesgo/beneficio)

- 1) Antecedentes de síndrome de QT largo.
- 2) QTc basal > 480 ms (o > 510-530 ms si QRS > 120 ms).
- 3) Puntaje de riesgo de Tisdale ≥ 11 .

b) **Monitorización continua, ajuste de dosis e interrupción del fármaco.**

- 1) Controlar un nuevo ECG 2-3 horas después de la dosificación en el día 3 de la terapia. Si QTc aumenta en > 30-60 ms sobre el basal o QTc absoluto > 500 ms (o > 530-550 ms si QRS > 120 ms), considere suspender la terapia.
- 2) Frente a dificultad de monitorización por las restricciones de cuarentena, considere no controlar nuevo ECG si el score de Tisdale es ≤ 6 .



III. Modificaciones de protocolo en el establecimiento de recursos limitados o cuarentenas [8, 13]

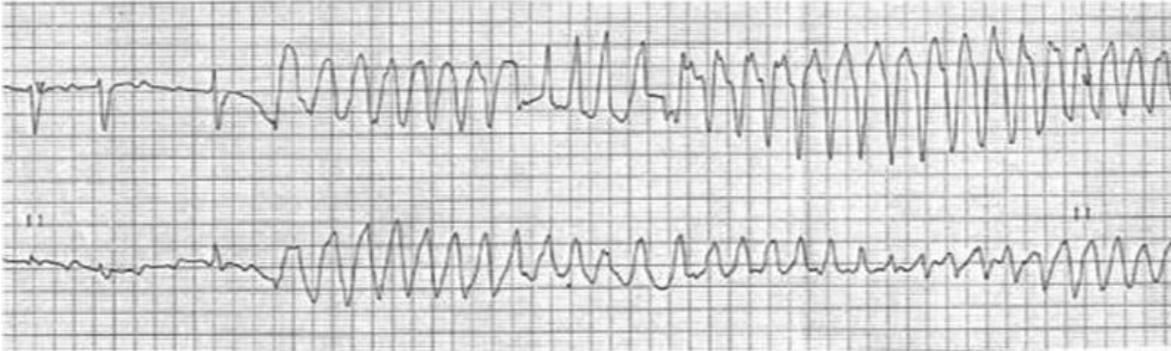
El inicio de fármacos que prolonguen el intervalo QT puede considerarse en ausencia de ECG, telemetría o capacidad de evaluación en unidades de menor complejidad para pacientes con un puntaje de riesgo de Tisdale ≤ 6 , en el contexto de escasez de recursos. Las consideraciones adicionales pueden incluir:

- a) **Escasez de telemetría:** si los recursos de telemetría son limitados, su uso debe ser priorizado según la evaluación de riesgo del paciente. Los pacientes que ya están en tratamiento con valores de QTc en rango normal o no han tenido prolongación del intervalo QTc basal, podrían continuar el tratamiento sin telemetría. Los pacientes con un puntaje de riesgo de Tisdale ≤ 6 pueden considerarse de manera similar y ser tratados sin monitorización. La presencia de síncope en pacientes bajo tratamiento sin telemetría, debe ser considerada un factor de alto riesgo y se debe iniciar la monitorización pronta del intervalo QT con telemetría o ECG.
- b) **Reducción al mínimo de la exposición/contacto:** puede ser razonable prescindir del ECG para permitir que los pacientes permanezcan en cuarentena si no existen características de alto riesgo (ausencia de antecedentes de síndrome de QT largo, medicamentos concomitantes para prolongar el QT, enfermedad cardíaca estructural o isquémica, antecedentes de QTc prolongado en ECG, antecedentes de función renal anormal y / o electrolitos).
- c) **Optimización de la seguridad de los tratamientos en ambulatorio:** todos los pacientes deben ser educados respecto a síntomas e indicadores de riesgos de arritmias (síncope, deshidratación, inicio de nuevos medicamentos y empeoramiento del estado de salud).
- d) **Pacientes en los cuales no sea factible la toma de un ECG por falta de cooperación del paciente,** por ejemplo, en pacientes psiquiátricos en estado de agitación inmanejable y con score de Tisdale ≤ 6 .
- e) **Pacientes que se encuentren en posición prono:** se puede utilizar monitorización de dos o tres derivaciones con electrodos posicionados en espalda y parte posterior de las piernas.

En las situaciones descritas anteriormente, se puede considerar el uso de monitorización de una derivación con dos o tres electrodos, para la monitorización del intervalo QTc, con el fin de evaluar la seguridad del tratamiento.

MANEJO DE TORSIÓN DE PUNTAS

La Torsión de Puntas (TdP), es una taquicardia ventricular polimorfa irregular, que ocurre en el contexto de un intervalo QT prolongado. Se manifiesta en el ECG con complejos QRS de morfología variable que parecieran girar en torno a la línea de base. [19]



La TdP es una arritmia que puede degenerar a fibrilación ventricular. Esta arritmia por definición no genera contracción ventricular efectiva y por tanto el colapso circulatorio inicia en el momento que comienza la arritmia. Sin embargo, puede ser autolimitada y presentarse a través de varios episodios breves. [25]

En un análisis de 150 episodios de TdP realizado en 62 pacientes se demostró que la arritmia tuvo una duración promedio de 16 ± 8 latidos con un ciclo de 279 ± 47 ms (equivalente a 215 lpm). También, se observó que la arritmia fue precedida por un período de bigeminismo por extrasistolia ventricular frecuente acoplada a un intervalo QT prolongado. [26]

Recomendaciones para manejo de Torsión de Puntas [25-27]

- 1) Frente a un episodio de TdP sostenida o con compromiso hemodinámico, se debe realizar desfibrilación.
- 2) En pacientes que tengan episodios recurrentes de TdP, se debe administrar 1-2 gr de sulfato de magnesio intravenoso en 15 min, independiente del nivel plasmático de magnesio previo. También, es útil una infusión de magnesio a una dosis de 1 a 2 gramos/hora, monitorizando función renal y neurológica (similar a manejo de preeclampsia)
- 3) Corregir desbalances electrolíticos: corregir hipocalcemia e hipomagnesemia y mantener un potasio plasmático entre 4,5 y 5 mEq/L; y magnesio mayor a 2 mmol/l (4,8 mg/dl).
- 4) En pacientes con TdP recurrente asociada a bradicardia, se recomienda aumentar la frecuencia cardíaca con estimulación auricular o ventricular, por medio de una sonda marcapasos transitoria.
- 5) Una alternativa a la estimulación cardíaca para aumentar la frecuencia, es el uso de una infusión de isoproterenol a una dosis de 2 mcg/min, pudiendo llegar a una dosis máxima de 10 mcg/min.
- 6) Considerar dentro de las opciones terapéuticas el aumento de la frecuencia cardíaca como una medida de utilidad en pacientes que inician una arritmia polimorfa sin bradicardia inicial.
- 7) Suspender todos los fármacos que puedan producir prolongación del intervalo QT.

- 8) Recomendamos suspender diariamente, en forma transitoria, las medidas de aumento de frecuencia cardíaca e infusión de magnesio, con el fin de evaluar el QTc y poder definir el retiro definitivo de estas estrategias.

REFERENCIAS

- 1) Lei Z, Cao H, Jie Y, et al. A cross-sectional comparison of epidemiological and clinical features of patients with coronavirus disease (COVID-19) in Wuhan and outside Wuhan, China. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Apr 9:101664.
- 2) Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30(3):269-271
- 3) Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 9. pii: ciaa237.
- 4) Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14(1):72-73.
- 5) Zhaowei Chen, Jijia Hu, Zongwei Zhang, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Preprint <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
- 6) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949.
- 7) Ehud Chorin, Matthew Dai, Eric Shulman, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. Peer review. <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>
- 8) Sandau KE, Funk M, Auerbach A, et al. Update to Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 136(19):e273-e344
- 9) Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(24):2291-300.
- 10) Drew BJ, Califf RM, Funk M, et al. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation.* 2004; 110(17):2721-46.
- 11) Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott).* 2016 May;149(3):139-52.
- 12) Li M, Ramos LG. Drug-Induced QT Prolongation And Torsades de Pointes P T. 2017; 42(7): 473–477.
- 13) Timothy F. Simpson, Richard J. Kovacs, Eric C. Stecker. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 - American College of Cardiology.
- 14) Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013; 6(4): 479–487.
- 15) www.covid19-druginteractions.org accessed April 13th

- 16) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(5):625-39.
- 17) D. Wang, B. Hu, C. Hu, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323 (2020), pp. 1061-1069.
- 18) Qing Deng, Bo Hu, Yao Zhang, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol*. 2020 Apr doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087
- 19) Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
- 20) https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0004/996745/MCP_Possible-COVID-19-Pharmacotherapies.pdf
- 21) Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, et al. Guidance On Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol*. 2020 Apr 8. pii: S0828-282X(20)30325-1. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.003.
- 22) <https://www.fda.gov/media/136537/download>
- 23) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(5):625-39.
- 24) Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37(12):1132-56.
- 25) Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018; 15(10):e73-e189.
- 26) El-Sherif N, Turitto G. The long QT syndrome and torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999; 22: 91-110.
- 27) Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac Death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016;17(2):108-70.

ANEXOS

I. Tabla de interacciones farmacológicas de alto riesgo de prolongación de QT

 Interacciones fármaco-fármaco de hidrocicloroquina/cloroquina en pacientes COVID-19		Versión 1.0 7/04/2020 Equipo de Trabajo: QF Claudio González QF Ruben Hernandez QF Gabriela Valenzuela QF Ignacio Sanchez QF Fernando Bernal QF Daniel Muñoz QF Ruth Rosales QF Nicole Salazar QF Juan Pablo Carrasco	ALTO RIESGO MODERADO RIESGO BAJO RIESGO SIN RIESGO
		METODOLOGÍA DE TRABAJO	
MEDICAMENTO (PRINCIPIO ACTIVO)	EFFECTO	OBSERVACIONES CLÍNICAS	
AMIODARONA	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
CILOSTAZOL	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
CIPROFLOXACINO	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
CISAPRIDA	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
CITALOPRAM	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
CLARITROMICINA	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
CLORPROMAZINA	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
DOMPERIDONA	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
DONEPEZILO	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
DROPERIDOL	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
ERITROMICINA	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
ESCITALOPRAM	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
FLECAINIDA	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
FLUCONAZOL	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
HALOPERIDOL	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
LEVOFLOXACINO	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
LEVOMEPRIMAZINA	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
LEVOSULPİRIDA	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
METADONA	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
MOXIFLOXACINO	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
ONDANSETRON	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
PROPOFOL	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
SEVOFLURANO	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
SULPİRIDE	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	
TERLIPRESINA	Ambos fármacos son prolongadores importantes del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal	

II. Tabla de interacciones farmacológicas de riesgo moderado de prolongación de QT

 Interacciones fármaco-fármaco de hidroxiclороquina/cloroquina en pacientes COVID-19		<small>Versión 1.07/04/2020</small> <small>Grupo de trabajo:</small> QF Claudio González QF Gabriela Valenzuela QF Fernando Bernal QF Ruth Rosales QF Juan Pablo Carrasco	QF Mariana Arias QF Ruben Hernandez QF Ignacio Sanchez QF Daniel Muñoz QF Nicole Salazar	<table border="1"> <tr> <td>ALTO RIESGO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MODERADO RIESGO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BAJO RIESGO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SIN RIESGO</td> <td></td> </tr> </table>	ALTO RIESGO		MODERADO RIESGO		BAJO RIESGO		SIN RIESGO	
ALTO RIESGO												
MODERADO RIESGO												
BAJO RIESGO												
SIN RIESGO												
		METODOLOGÍA DE TRABAJO										
MEDICAMENTO (PRINCIPIO ACTIVO)	EFFECTO	OBSERVACIONES CLÍNICAS										
ARIPIRAZOL	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
ATOMOXETINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
BUPRENORFINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
CLOZAPINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
DEXMEDETOMIDINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
EFAVIRENZ	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
FLUOXETINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
GRANISETRON	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
IMIPRAMINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
LITIO, CARBONATO	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
LOPINAVER/RITONAVIR	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
MEMANTINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
MIRTAZAPINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
NORFLOXACINO	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
PALONOSETRON	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
RILPIVIRINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
SAQUINAVIR	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
TACROLIMUS	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
TACROLIMUS	Puede potenciar los efectos adversos de hidroxiclороquina/cloroquina	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
TAMOXIFENO	Puede potenciar los efectos adversos de hidroxiclороquina/cloroquina	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
TAMOXIFENO	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
TIZANIDINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
TOLTERODINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
TRAMADOL	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										
VENLAFAXINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal										

III. Tabla de interacciones farmacológicas de riesgo bajo de prolongación de QT

 		Interacciones fármaco-fármaco de hidroxiclороquina/cloroquina en pacientes COVID-19		<small>Versión 1.07/04/2020</small>									
				<small>Grupo de trabajo:</small> <small>OF Claudio González</small> <small>OF Gabriela Valenzuela</small> <small>OF Fernando Bernal</small> <small>OF Ruth Rosales</small> <small>OF Juan Pablo Carrasco</small>		<small>OF Mariana Arias</small> <small>OF Ruben Hernandez</small> <small>OF Ignacio Sanchez</small> <small>OF Daniel Muñoz</small> <small>OF Nicole Salazar</small>							
		<table border="1"> <tr> <td>ALTO RIESGO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MODERADO RIESGO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BAJO RIESGO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SIN RIESGO</td> <td></td> </tr> </table>				ALTO RIESGO		MODERADO RIESGO		BAJO RIESGO		SIN RIESGO	
ALTO RIESGO													
MODERADO RIESGO													
BAJO RIESGO													
SIN RIESGO													
METODOLOGÍA DE TRABAJO													
MEDICAMENTO (PRINCIPIO ACTIVO)	EFEECTO	OBSERVACIONES CLÍNICAS											
AMFOTERICINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
AMISULPRIDA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
AMITRIPTILINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
ATAZANAVIR	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
DIFENHIDRAMINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
DOXEPINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
ESOMEPRAZOL	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
FAMOTIDINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
FLUVOXAMINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
FUROSEMIDA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
GALANTAMINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
HIDRATO DE CLORAL	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
HIDROCLOROTIAZIDA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
IVABRADINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
METOLAZONA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											
OLANZAPINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal											

 		Interacciones fármaco-fármaco de hidroxiquina/cloroquina en pacientes COVID-19		<small>Versión 1.07/04/2020</small> <small>Grupo de trabajo:</small> <small>QF Claudio González</small> <small>QF Mariana Arias</small> <small>QF Gabriela Valenzuela</small> <small>QF Ruben Hernandez</small> <small>QF Fernando Bernal</small> <small>QF Ignacio Sanchez</small> <small>QF Ruth Rosales</small> <small>QF Daniel Muñoz</small> <small>QF Juan Pablo Carrasco</small> <small>QF Nicole Salazar</small>		<table border="1"> <tr> <td>ALTO RIESGO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MODERADO RIESGO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BAJO RIESGO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SIN RIESGO</td> <td></td> </tr> </table>		ALTO RIESGO		MODERADO RIESGO		BAJO RIESGO		SIN RIESGO	
ALTO RIESGO															
MODERADO RIESGO															
BAJO RIESGO															
SIN RIESGO															
		METODOLOGÍA DE TRABAJO													
MEDICAMENTO (PRINCIPIO ACTIVO)	EFEECTO	OBSERVACIONES CLÍNICAS													
OMEPRAZOL	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal													
PANTOPRAZOL	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal													
PAROXETINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal													
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal													
POSACONAZOL	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal													
PROPAFENONA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal													
QUETIAPINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal													
RANOLAZINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal													
RISPERIDONA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal													
SERTRALINA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal													
TRAZODONA	Ambos medicamentos son prolongadores del intervalo QT, aunque de menor riesgo	Se deben establecer medidas de mitigación de riesgo de arritmia, entre ellas como mínimo tener un ECG basal													