

Artículos Originales · Original Articles

Uso de hidroxiclороquina en pacientes COVID ambulatorios: evaluación de interacciones y riesgo cardiaco

Use of hydroxychloroquine in outpatient COVID-19 patients: evaluation of interactions and cardiac risk

Información

Fechas:

Recibido: 2021.05.11

Aceptado: 2021.07.29

Publicado: 2021.10.15

Correspondencia:

Laura Fernández Agüero
lauraf@sescam.jccm.es

Conflicto de intereses:

En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

Financiación:

Esta publicación no ha recibido ninguna ayuda o financiación.

Autorías

María Antonia Mareque Ortega¹  0000-0002-0873-9921

Laura Fernández Agüero¹  0000-0003-4379-6574

María Teresa Beca Martínez²  0000-0001-9915-7750

María Jesús Hernández Arroyo³  0000-0002-7858-876X

Concepción Rodríguez Barrueco³  0000-0002-4858-0919

Olga Fernández Rodríguez⁴

¹Servicio de Farmacia de Atención Primaria. Gerencia de Atención Primaria de Toledo. Servicio de Salud de Castilla la Mancha. (SESCAM). España.

²Servicio de Medicina Preventiva Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Servicio de Salud de Castilla la Mancha. (SESCAM). España.

³Servicio de Farmacia de Atención Primaria. Gerencia de Atención Primaria de Salamanca. Servicio de Salud de Castilla León. (SACYL). España.

⁴Dirección médica. Gerencia de Atención Primaria de Toledo. Servicio de Salud de Castilla la Mancha. (SESCAM). España.

Contribución de autorías

Todas las personas firmantes han contribuido por igual en la investigación y la elaboración de este trabajo.

Cómo citar este trabajo

Mareque Ortega MA, Fernández Agüero L, Beca Martínez MT, Hernández Arroyo MJ, Rodríguez Barrueco C, Fernández Rodríguez O. Uso de hidroxiclороquina en pacientes COVID ambulatorios: evaluación de interacciones y riesgo cardiaco. Pharm Care Esp. 2021;23(5):19-33.

RESUMEN

Objetivo: La hidroxiclороquina fue ampliamente utilizada al inicio de la pandemia de COVID-19 fuera de ficha técnica y con poca evidencia de eficacia. El objetivo de nuestro trabajo fue identificar interacciones entre hidroxiclороquina y otros fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT, así como factores de riesgo asociados con el inicio de Torsade de Pointes, en pacientes no hospitalizados diagnosticados de COVID-19.

Método: La población de estudio fueron pacientes procedentes de dos áreas de salud. Se consideró toda la medicación que tuvieran prescrita. Las interacciones se analizaron con la herramienta Medsafety Scan®. Se realizó encuesta al médico de referencia. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM® SPSS® statistics version 20.

Resultados: El número medio de fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT por paciente, incluyendo la hidroxiclороquina fue de 2,8. Se encontraron interacciones en el 93,2% de los pacientes. La mayoría de los pacientes estaban afectados por al menos 2 interacciones, aunque en pacientes institucionalizados un alto porcentaje tenía hasta 4. La interacción más repetida fue hidroxiclороquina-antibióticos (en 85% de ellos), fundamentalmente debido al uso de azitromicina con hidroxiclороquina, hidroxiclороquina-antiácidos (38%) y hidroxiclороquina-antidepresivos (23%). La encuesta muestra que 15,3% de los pacientes tuvieron algún efecto adverso asociado con la hidroxiclороquina.

Conclusiones: Los pacientes no hospitalizados fueron expuestos a un alto porcentaje de interacciones entre hidroxiclороquina y otros fármacos con la capacidad de prolongar el intervalo QT. Ante una eficacia no claramente demostrada para la hidroxiclороquina, los pacientes estuvieron expuestos a un posible riesgo innecesario.

Palabras clave: SARS-CoV-2, hidroxiclороquina, pacientes no hospitalizados, riesgo cardiaco, uso off-label.

ABSTRACT

Purpose: Hydroxychloroquine was widely used at the beginning of the COVID-19 pandemic with little evidence and off-label use. The objective of our work was to identify in non-hospitalized patients diagnosed with COVID-19 interactions of hydroxychloroquine and other drugs with known risk of prolonging the QT interval, as well as risk factors associated with the onset of Torsade de Pointes.

Methods: The studied population included patients at home and in nursing homes centers in two health areas. All medications prescribed were considered. The MedSafety Scan® tool was used to analyze interactions. A survey was conducted to all the doctors. Statistical analysis was performed with the IBM® SPSS® statistics version 20 program.

Results: The average number of drugs with the capacity to prolong the QT interval in each patient including hydroxychloroquine was 2.8. We found interactions in 93.2% of the patients. Most were affected by, at least, 2 interactions although in institutionalized patients a high percentage had up to 4. The most repeated was hydroxychloroquine-antibiotics interaction (in 85% of them) mainly due to use of azithromycin with hydroxychloroquine, hydroxychloroquine-antiacids (38%) and hydroxychloroquine-antidepressants (23%). The survey shows that 15.3% of the patients had some adverse effect associated with hydroxychloroquine.

Conclusions: Non-hospitalized patients were exposed to a high percentage of interactions between hydroxychloroquine and other drugs with the ability to prolong the QT interval. Faced with a possible efficacy not clearly demonstrated for hydroxychloroquine, patients were exposed to a possible unnecessary risk.

Keywords: SARS-CoV-2, Hydroxychloroquine, Outpatients, Heart disease risk, Off-label use.

Acrónimos:

(TdP) Torsades de Pointes

(KR) Riesgo conocido de Torsades de Pointes

(PR) Riesgo posible de Torsades de Pointes

(CR) Riesgo condicional de Torsades de Pointes

(H) hidroxiclороquina

Congresos donde se ha presentado:

Hernández Arroyo MJ, Rodríguez Barrueco C, Fernández Agüero L et al. Administración de hidroxiclороquina en pacientes COVID-19: sumando riesgos. 2º Congreso Nacional Multidisciplinar de las sociedades científicas de España. Abril 2021. Comunicación formato póster.

Introducción

La pandemia COVID-19 ha supuesto, un reto de actuación para los Servicios Sanitarios en todos los niveles asistenciales. Inicialmente y con el fin de establecer estrategias comunes, las autoridades sanitarias establecieron protocolos para su abordaje, que se han ido actualizando conforme se han tenido más conocimientos de la práctica clínica y el manejo de esta enfermedad^(1,2).

En principio, no existían tratamientos efectivos para el manejo de COVID-19, tan solo se disponían de datos parciales, preliminares, datos in vitro o incluso contradictorios sobre la eficacia de los mismos, por lo que había una importante incertidumbre y poca evidencia⁽³⁻⁶⁾. En concreto, hidroxicloroquina se utilizó extensamente al inicio de la pandemia. Dicho tratamiento, aun basado en pocos estudios, se pautaba fuera de indicación a estos pacientes, creyendo que se ofrecía un medicamento eficaz y potencialmente seguro, dado que se viene utilizando en el tratamiento de la artritis reumatoide y el lupus sin mayores problemas^(3,7,8).

Aunque en general la hidroxicloroquina suele ser bien tolerada, hay que tener presente que, como cualquier medicamento, puede conllevar diversos efectos adversos en mayor o menor medida. Su toxicidad cardíaca está documentada y debe emplearse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y/o factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, como enfermedad cardíaca, hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregida⁽⁹⁻¹¹⁾.

Es importante también, tener en cuenta la posibilidad de interacción con otros medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT, como antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular^(7,10).

Además, la hidroxicloroquina aparte de metabolizarse por el citocromo CYP2D6, inhibe también su actividad, por lo que puede interactuar con otros fármacos que utilizan esta vía para su metabolización⁽⁷⁾.

El objetivo de nuestro trabajo consistió en identificar en pacientes diagnosticados de COVID-19 no hospitalizados, posibles interacciones de hidroxicloroquina con otros fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT, así como otros factores de riesgo asociados a la aparición de Torsades de Pointes (TdP).

Método

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron dos poblaciones de pacientes de dos áreas sanitarias y de distinto ámbito extra-hospitalario: domicilio e institucionalizados en centros sociosanitarios.

Los pacientes domiciliarios fueron todos aquellos pacientes que en urgencias hospitalarias fueron diagnosticados de COVID-19 sin criterio de ingreso, a los que se les pautó hidroxiclороquina y se dispensó en el Servicio de Farmacia Hospitalaria como tratamiento ambulatorio, durante el periodo comprendido entre mediados de marzo a mediados de mayo de 2020.

Los pacientes institucionalizados incluidos, fueron aquellos diagnosticados por el equipo COVID-residencias que se creó ad hoc para atender a estos pacientes y a los que se dispensó hidroxiclороquina durante el mismo periodo, por el Servicio de Farmacia de Atención Primaria atendiendo a las peticiones formuladas.

Se excluyeron del análisis los pacientes atendidos en urgencias del hospital de otras áreas de salud y aquellos que habían fallecido en el momento de recopilación de los datos.

Se revisaron las historias clínicas de estos pacientes y en concreto, de las hojas de medicación, se recogieron tanto los fármacos pautados para paliar la sintomatología COVID además de la hidroxiclороquina, como el resto de medicación que estuvieran tomando de forma crónica por otras patologías.

Así mismo se recogieron aquellos datos clínicos considerados como factores de riesgo que podrían potenciar la prolongación del intervalo QT y/o producir TdP: edad ≥ 65 años, sexo femenino, patología cardiaca (infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, valvulopatía y/o hipertensión arterial), diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipopotasemia).

Para analizar las posibles interacciones que afectarían al intervalo QT y estimar el riesgo de TdP en cada paciente, se utilizó la herramienta MedSafety Scan[®], desarrollada por el Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT) de la Universidad de Arizona de EEUU. Se trata de una herramienta diseñada para dar apoyo a la toma de decisiones terapéuticas (www.medsafetyscan.org)⁽¹²⁾.

Esta herramienta tiene en cuenta las características clínicas del paciente y la base de datos QTdrugs del sitio web CredibleMeds, que agrupa los fármacos en tres categorías de riesgo de TdP (conocido, posible y condicional) en función del grado de evidencia clínica disponible. MedSafety Scan[®] asigna una puntuación a cada factor de riesgo presente en el paciente y junto con los medicamentos que tiene pautados calcula el riesgo global de TdP en cada paciente (QT risk-score), clasificándolos en: riesgo bajo 0-8, riesgo moderado 9-11, riesgo alto 12-15 y riesgo muy alto ≥ 16 .

Por otro lado, se diseñó una encuesta con el objetivo de obtener información más completa sobre realización de electrocardiograma previo a la administración de hidroxiclороquina y durante el tratamiento, así como aparición de

posibles efectos adversos relacionados con la administración del fármaco y evolución del paciente. La encuesta se entregó a los médicos de los pacientes que habían recibido hidroxiclороquina y se solicitó que se devolviera al Servicio de Farmacia de Atención Primaria de forma anónima en relación tanto al médico como al paciente.

El análisis estadístico del estudio se realizó con el programa IBM® SPSS® statistics version 20, utilizando la media, la desviación estándar (SD) y el intervalo de confianza (IC) del 95% para las variables continuas y los porcentajes para las categóricas.

Este trabajo tiene la opinión favorable del Comité de ética en investigación clínica (CEIm) del área sanitaria correspondiente, con número de estudio postautorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: SFT-HCQ-2020206.

Resultados

Se identificaron 272 pacientes a los que se les dispensó hidroxiclороquina como tratamiento para el COVID-19 desde mediados de marzo hasta mediados de mayo de 2020.

38 pacientes se excluyeron del estudio porque eran desplazados y pertenecían a otras áreas sanitarias (y no se podía acceder a su información clínica) y 15 pacientes porque habían fallecido en el momento de captación de los datos.

Finalmente fueron analizados 219 pacientes; las características de los mismos se muestran en la Tabla 1.

Factores de riesgo de Torsade de Pointes

Interacciones entre hidroxiclороquina y otros fármacos que prolongan el intervalo QT

Del total de pacientes, 204 (93,2%) presentaban potenciales interacciones entre hidroxiclороquina y otros fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT; el 91,5% (n=150) de los pacientes domiciliarios y el 98,2% (n=54) de los institucionalizados.

El número medio de fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT en cada paciente, incluyendo la hidroxiclороquina, fue 2,8 (DS: 1,47; IC 95% 2,61-3,00). Si separamos por poblaciones, fueron 2,3 fármacos en pacientes domiciliarios (DS: 1,06; IC 95% 2,13-2,46) y 4,3 en pacientes institucionalizados (DS: 1,47; IC 95% 3,93-4,73).

Se encontraron un total de 150 principios activos distintos entre los tratamientos de la población estudiada, de ellos 44 (29,37%) tenían riesgo de pro-

longar el intervalo QT de acuerdo con el listado de fármacos QT de Credible-Meds®. Se muestran y clasifican por grupo terapéutico en la Tabla 2.

Características	N (%)	Media	DE (IC del 95%)
Pacientes	219	-	-
Domiciliarios	164 (74,9%)	-	-
Institucionalizados	55 (25,1%)	-	-
Edad (años)	-	57,4	20,1 (54,7-60,1)
Domiciliarios	-	47,7	12,1 (45,9-49,6)
Institucionalizados	-	86,4	7,4 (84,4-88,4)
Edad ≥65 años	65 (29,7%)	-	-
Domiciliarios	11 (16,9%)	-	-
Institucionalizados	54 (83,1%)	-	-
Mujeres	143 (65,3%)	-	-
Domiciliarios	105 (73,4%)	-	-
Institucionalizados	38 (26,6%)	-	-
Medicamentos crónicos/paciente	-	3,5	4,1 (2,95-4,05)
Domiciliarios	-	1,8	2,5 (1,42-2,18)
Institucionalizados	-	8,6	3,8 (7,6-9,6)

Nota: DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza

Tabla 1. Características de la muestra de pacientes.

PACIENTE EN DOMICILIO		(*)	PACIENTE INSTITUCIONALIZADO		(*)
A02	famotidina	CR	A02	esomeprazol	CR
	lansoprazol	CR		lansoprazol	CR
	omeprazol	CR		omeprazol	CR
	pantoprazol	CR		pantoprazol	CR
A03	domperidona	KR	A03	metoclopramida	CR
	metoclopramida	CR	C01	flecainida	KR
C03	furosemida	CR		ivabradina	CR
	hidroclorotiazida	CR	furosemida	CR	
	torasemida	CR	C03	indapamida	CR
G04	mirabegron	PR		torasemida	CR
J01	azitromicina	KR	G04	mirabegron	PR
	levofloxacino	KR		azitromicina	KR
	metronidazol	CR	J01	ciprofloxacino	KR
L04	tacrolimus	PR		levofloxacino	KR
N02	tramadol	PR	L02	leuprorelida	PR
N03	levetiracetam	PR	N02	tramadol	PR
N05	levosulpirida	KR	N05	aripiprazol	PR
	sulpirida	KR		haloperidol	KR
N06	amitriptilina	CR	N06	hidroxizina	CR
	atomoxetina	PR		olanzapina	CR
	citalopram	KR		paliperidona	PR
	escitalopram	KR		quetiapina	CR
	fluoxetina	CR		donepezilo	KR
	fluvoxamina	CR		escitalopram	KR
	paroxetina	CR		memantina	PR
	sertralina	CR		mirtazapina	PR
trazodona	CR	sertralina	CR		
	venlafaxina	PR		trazodona	CR
P01	hidroxicloroquina	KR	P01	hidroxicloroquina	KR

Tabla 2. Principios activos prescritos en la muestra que afectan al intervalo QT.

(*) *CredibleMeds*® ha revisado la evidencia disponible para los diferentes principios activos y si procede, los posiciona en una de las 3 siguientes categorías: (KR) Riesgo conocido de TdP, (PR) Riesgo posible de TdP, (CR) Riesgo condicional de TdP.

En la siguiente figura (Figura 1) se muestran las interacciones con hidroxiclороquina que mayoritariamente encontramos en nuestra población.

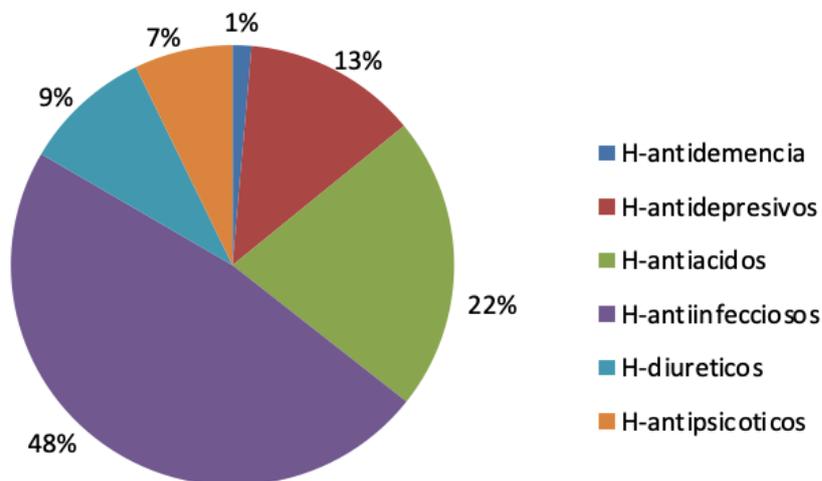


Figura 1. Interacciones con hidroxiclороquina (H) encontradas en nuestra población.

En cuanto a la población del estudio en la que se observaron interacciones, en el 85% de los pacientes encontramos la interacción hidroxiclороquina-antiinfecciosos debida fundamentalmente al uso conjunto de azitromicina con hidroxiclороquina, seguida de la interacción hidroxiclороquina-antiácidos en el 38% de los pacientes y de hidroxiclороquina-antidepresivos en el 23%.

En la figura 2 se muestra el porcentaje de pacientes afectados por número de interacciones detectadas. Un 50,9% (n=104) de los pacientes estaban afectados por al menos 2 interacciones, principalmente los pacientes domiciliarios. En el caso de pacientes institucionalizados, el mayor porcentaje de éstos (un 33%) tenían hasta 4 interacciones.

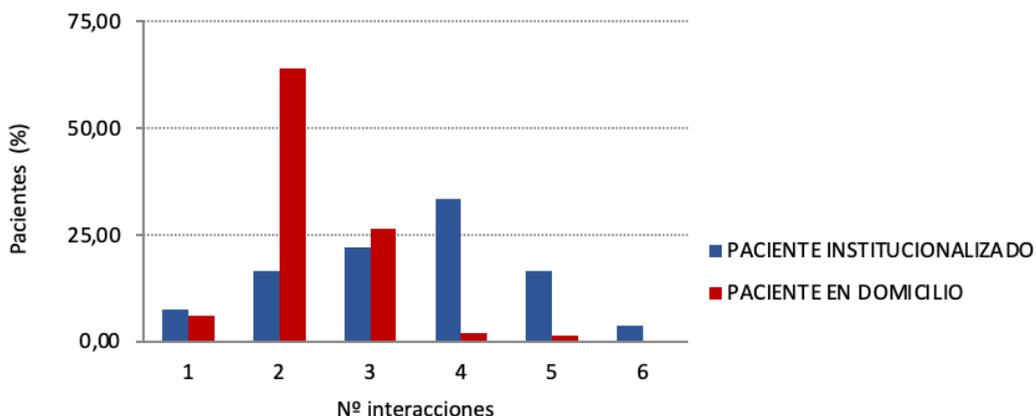


Figura 2. Número de interacciones que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT por subgrupo poblacional.

Además, en 125 pacientes identificamos otros 40 principios activos implicados en otras interacciones relevantes no relacionadas con el intervalo QT. Las más frecuentes, por número de pacientes afectados fueron metilpredni-

solona (n=19), cefditoreno (n=16), metformina (n=13), enoxaparina (n=10), amoxicilina (n=9) y acenocumarol (n=6). Más de la mitad de los pacientes que las presentaron eran pacientes en residencias (62,4%).

Otros factores de riesgo de TdP

Con la herramienta Medsafety Scan® se obtuvo el QT risk-score considerando todos los factores de riesgo presentes en cada paciente, edad ≥ 65 años, sexo femenino, interacciones con otros fármacos con posibilidad de prolongar el intervalo QT y características clínicas.

El QT risk-score para toda la muestra fue de 8,2 (DS 3,54; IC 95% 7,74 – 8,69; rango: 3-24). Por subgrupos poblacionales, en pacientes domiciliarios el riesgo fue de 6,8 (DS 1,79; IC 95% 6,53 – 7,08; rango: 3-15) y 12,4 en pacientes institucionalizados (DS 4,12; IC 95% 11,29 – 13,54; rango: 6-24). La diferencia de medias fue 5,6 (IC 95% 4,45 – 6,76) (p<0,001).

Otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT y/o TdP registrados en la población de estudio se muestran en la Figura 3.

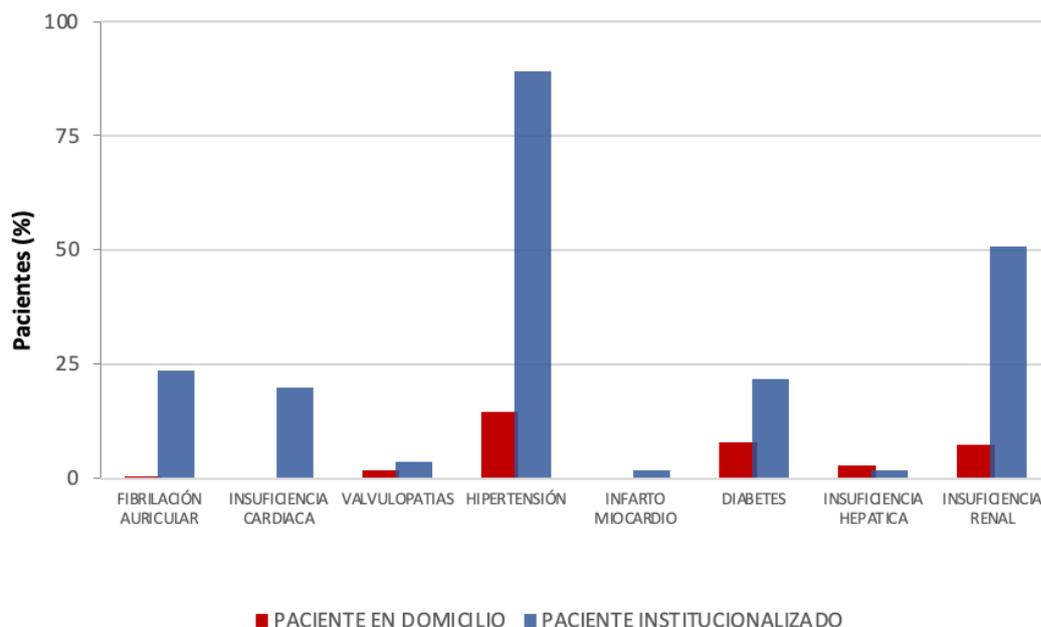


Figura 3. Factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y/o TdP de acuerdo con las características clínicas en cada subgrupo poblacional.

Resultados de la encuesta

La encuesta se remitió a todos los médicos de los pacientes que habían recibido hidroxiclороquina y el total de las encuestas recibidas permitió obtener información adicional de 85 pacientes (38,8% del total de la muestra); 30 fueron pacientes domiciliarios y 55 institucionalizados.

Estas encuestas correspondían a pacientes con una media de edad de 74,8 años (65,9% mujeres). De todos ellos, el 40% tenían comorbilidades como in-

suficiencia hepática o renal, factores de riesgo cardiovascular o bradicardia; fundamentalmente factores de riesgo cardiovascular (n=33 pacientes).

Los médicos notificaron en la encuesta que se realizó electrocardiograma de control antes del tratamiento con hidroxicloroquina en el 50,6% de los pacientes y al final del mismo en un 57,6% de éstos; mayoritariamente en los pacientes institucionalizados (42,3% y 48,2% respectivamente).

Por otro lado, 15,3% pacientes tuvieron algún efecto adverso asociado con el tratamiento con hidroxicloroquina. La encuesta los clasificaba *de tipo digestivo* en 8 pacientes (9,4%), *otro tipo* en 4 (4,7%) y *tipo cardiaco* en 3 (3,5%). Finalmente, y de acuerdo a las encuestas, el episodio de COVID se resolvió en 77 pacientes (90,5%) y sólo 8 requirieron ingreso hospitalario (9,5%).

Discusión

Antes de comenzar a analizar los resultados de nuestra investigación, cabe señalar que nuestros resultados podrían no ser generalizables a poblaciones con características muy diferentes a las incluidas en nuestro trabajo. Otra limitación potencial de nuestro estudio, está relacionada con la disponibilidad de la información en los registros médicos y puede haber influido ligeramente en la puntuación de riesgo de QT obtenida para los pacientes con la herramienta MedSafety Scan® utilizada.

La aplicación MedSafety Scan® considera los medicamentos que toma el paciente con su correspondiente categoría de riesgo QT (conocido, posible o condicional) así como el perfil clínico del paciente. Entre las características clínicas de cada paciente, se pudieron obtener ciertos factores: edad, sexo, diagnósticos cardíacos, insuficiencia renal/hepática, etc., pero no se obtuvieron otros datos, ya que estaban ausentes en los registros médicos. No fue posible encontrar posibles alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia), así como la presencia de un intervalo QT largo congénito o mediciones específicas del intervalo QT del electrocardiograma, si las hubiera.

Otro aspecto limitante de nuestro trabajo está en relación con la encuesta solicitada a los médicos. Fue contestada voluntariamente, y esto podría haber inclinado las contestaciones a favor de los médicos especialmente colaboradores o comprometidos con el correcto seguimiento del paciente ambulatorio COVID; específicamente, con la monitorización electrocardiográfica. Además, la mayoría de las encuestas recibidas fueron de la población institucionalizada, balanceando los resultados a favor de esta población.

Como fortaleza, sin embargo, podemos señalar el tipo de población que nuestro trabajo incluye. Este estudio muestra información de pacientes no hospitalizados a los que se les recetó hidroxicloroquina para su episodio COVID-19. Es común encontrar estudios con información detallada sobre el

seguimiento farmacológico en pacientes hospitalizados con COVID-19, pero no es tan frecuente encontrar estudios con población fuera del entorno hospitalario con un análisis exhaustivo del riesgo de interacciones que afectan al intervalo QT, de otros factores de riesgo asociados con TdP, o interacciones en general^(5,13-16).

Otro aspecto positivo de nuestra investigación es el uso de una herramienta de prescripción asistida reciente e innovadora: la herramienta Medsafety Scan[®], que permite una evaluación rápida del riesgo de prolongación de QT en un paciente, como apoyo a la toma de decisión para los prescriptores, para poder llevar a cabo una prescripción segura⁽¹²⁾.

Los resultados del presente estudio reflejan en nuestra muestra un número muy alto de pacientes no hospitalizados con interacciones potenciales entre el fármaco hidroxicloroquina y otros fármacos con la capacidad de prolongar el intervalo QT tomados crónicamente por el paciente o para el episodio COVID.

El porcentaje de pacientes con estas interacciones potenciales supera el 90% en ambos grupos y muy claramente en pacientes de residencias de ancianos. En ellos el riesgo de estas interacciones potenciales aumenta por su edad mayor, comorbilidades, fragilidad, polifarmacia y el mayor número de factores de riesgo para la prolongación del QT encontrados.

De media los pacientes de nuestra muestra tomaron más de 2 medicamentos con potencialidad de prolongar el intervalo QT. La combinación de hidroxicloroquina y azitromicina fue en gran parte responsable de este número encontrado, ya que se utilizó en una gran mayoría de los pacientes.

Al comienzo de la pandemia y debido a la necesidad de encontrar soluciones de tratamiento urgente, esta combinación fue ampliamente recomendada a pesar del riesgo cardíaco conocido asociado con el uso simultáneo y a los datos de eficacia limitados^(3,17-21).

Actualmente se sabe que los datos disponibles sobre el uso de la combinación son escasos, con importantes limitaciones metodológicas e incluso resultados contradictorios. Su uso no se recomienda actualmente, y debe suscribirse sólo en el entorno de ensayos clínicos que permitan generar conocimiento en los pacientes donde la evidencia no es, por el momento, robusta^(3,4,10,13,18,22,23).

Entre la variada polifarmacia tomada por los pacientes de nuestra muestra, un porcentaje no insignificante de los medicamentos que utilizaban se clasifican entre los medicamentos del listado QT Risk de CredibleMeds[®]. Más de la mitad eran de riesgo conocido o probable (52%), y el resto se clasificaba bajo ciertas condiciones (pacientes con síndrome de QT largo congénito, sobredosis de fármacos o cuando hay una coadministración de medicamentos que interactúan y pueden causar daño potencial). En nuestro estudio, se de-

bió principalmente a la coadministración de principios activos que interactúan⁽²⁴⁾.

Los subgrupos terapéuticos encontrados eran similares entre nuestras dos poblaciones de pacientes, aunque los principios activos diferían entre ellas, como parece lógico, debido a sus diferentes características. La interacción más repetida entre la hidroxiclороquina y el resto de los tratamientos que afectaron a QT fue con antibióticos, como se ha detallado, (principalmente azitromicina), luego con antiácidos y antidepresivos.

La mayoría de los pacientes ambulatorios tuvieron alrededor de 2 interacciones que afectaron el intervalo QT, y en el caso de los pacientes en residencias de ancianos aumentaba de 3 a 5 interacciones. Además, 40 principios activos estuvieron involucrados en otras interacciones relevantes (diferentes de las que afectan el nivel cardíaco), como metilprednisolona, cefditoren, enoxaparina, amoxicilina o acenocumarol. Todas las interacciones que se detectaron, independientemente de su tipo, eran prevenibles.

Por otro lado, el valor obtenido a través de la herramienta Medsafety Scan[®] de toda la muestra de pacientes para el QT risk score fue de bajo riesgo (8,22); pero si nos fijamos en los pacientes institucionalizados, tenían un alto riesgo (12,4). Este número es debido a que presentaron el doble de fármacos con el potencial de prolongar el intervalo QT que los ambulatorios, un mayor porcentaje de factores de riesgo como era esperable (mayor hipertensión, insuficiencia renal, fibrilación auricular, diabetes, etc.) y un mayor número de interacciones que afectaron QT por paciente. Si bien la t Student es significativa, podría estar influida por la diferencia de tamaño entre ambos subgrupos poblacionales.

Estos datos nos muestran la exposición de nuestra población de estudio a un riesgo cardíaco quizás innecesario y a un potencial problema de seguridad, especialmente ante la clara ausencia de un beneficio clínico significativo con la hidroxiclороquina. Pudiendo haber influido la necesidad de actuar rápidamente y la ausencia de información en los inicios de la pandemia.

La encuesta refleja básicamente lo que sucedió en la población institucionalizada. Los resultados describen los efectos adversos más frecuentes que se esperan (trastornos digestivos), consistentes con la ficha técnica y los datos conocidos, y nos muestran que se realizó un electrocardiograma antes del tratamiento o al final del mismo en aproximadamente la mitad de estos pacientes⁽⁷⁻²⁵⁾.

Estos datos revelan áreas importantes de mejora con respecto a lo recomendado por los organismos reguladores, que solicitan claramente que si la hidroxiclороquina se administra como tratamiento simultáneo a fármacos que pueden prolongar el intervalo QT del electrocardiograma, se debe extremar la precaución, llevando a cabo un seguimiento estrecho del paciente⁽¹⁰⁾.

Es probable que ampliar el acceso a terapias fuera de ficha técnica o experimentales como la hidroxiclороquina, tenga consecuencias no deseadas: los beneficios para los pacientes son desconocidos y pueden ser insignificantes, y puede conducir a un aumento de la prescripción que lleve a una escasez sustancial, afectando a los pacientes que toman este medicamento para la artritis reumatoide o lupus, indicaciones en las que sí se ha demostrado que es eficaz.

Durante la pandemia COVID-19 que está causando tanta morbilidad y mortalidad, es lógico que exista una tentación comprensible de hacer uso de fármacos insuficientemente probados con datos preliminares aparentemente positivos ante la comprensible búsqueda de una solución, sin esperar datos de ensayos clínicos rigurosos que a menudo toman tiempo⁽²⁶⁾.

Conclusiones

La hidroxiclороquina se ha dejado de utilizar como tratamiento frente al COVID-19, pero fue ampliamente utilizada al inicio de la pandemia. Su riesgo potencial de prolongación del intervalo QT era conocido.

A los pacientes no hospitalizados se les expuso a un alto porcentaje de interacciones entre hidroxiclороquina y otros fármacos con la capacidad de prolongar el intervalo QT. Azitromicina fue uno de ellos, pero también hubo otros fármacos. Estos pacientes fueron expuestos posiblemente a un riesgo innecesario, fundamentalmente los pacientes institucionalizados, ante una eficacia no claramente probada para hidroxiclороquina.

Finalmente, herramientas como Medsafety Scan[®] pueden ayudar a identificar las interacciones y a una toma de decisiones clínicas más seguras.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer la excelente colaboración de los médicos de atención primaria que contestaron a la encuesta a pesar de su falta de tiempo y duro trabajo en esta pandemia. También agradecer los datos suministrados por el Servicio de Farmacia del Hospital.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Centro de Coordinación de alertas y emergencias sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Documento Técnico: Manejo clínico del COVID 19: atención hospitalaria. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. 2020. [Acceso 21 noviembre 2020] Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf.

- 2.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Centro de Coordinación de alertas y emergencias sanitarias. Dirección General de salud pública, calidad en innovación. *Documento técnico: manejo de urgencias del COVID-19*. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. 2020. [Acceso 21 noviembre 2020] Disponible en: https://www.msrebs.gov.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Manejo_urgencias_pacientes_con_COVID-19.pdf.
- 3.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Actualizado a 9 julio 2020. Ministerio de Sanidad (AEMPS). [Acceso 15 enero 2021] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/medicamentos-disponibles-SARS-CoV-2-8-7-2020.pdf?x34225>.
- 4.** Gautret P, Lagier J, 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;56(1):105949.
- 5.** Chen Z, Hu J, Zhang Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *Medrxiv*. 2020. [Acceso 10 enero 2021] Disponible en: <https://medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>.
- 6.** Mahévas M, Tran VT, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020. 369: m1844.
- 7.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: Doloquine 200 mg comprimidos recubiertos - hidroxiclороquina sulfato. AEMPS. 2018. [Acceso 15 enero 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74904/FT_74904.html
- 8.** Chowdhury M, Rathot J, Gernsheimer J, et al. A rapid systematic review of clinical trials utilizing chloroquine and hydroxychloroquine as a treatment for COVID-19. *Acad Emerg Med*. 2020;27(6),493-504.
- 9.** Juurlink D. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020;192(17):E450-E453.
- 10.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa MUH (FV) 7/2020: Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. 2020. [Acceso 4 noviembre 2020] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>
- 11.** Mercurio N, Yen C, Shim D, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1036-1041.
- 12.** Woosley RL. Assisted prescribing: clinical decision support with MedSafety Scan now available. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020; S1050-1738 (20) 30146-8.

- 13.** Rosenberg E, Dufort E, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493-2502.
- 14.** Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411-2418.
- 15.** Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;97:396-403.
- 16.** The RECOVERY Collaborative group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2021;397(10274):P605-612.
- 17.** Mégarbane B, Scherrmann JM. Hydroxychloroquine and azytromycin to treat patients with COVID-19: both friends and foes? *J Clin Pharmacol*. 2020;00(0):1-7.
- 18.** Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):384.
- 19.** Choi Y, Lim HS, Chung D, et al. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int*. 2018;14:1574806.
- 20.** Chorin E, Dai M, Shulman E et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med*. 2020;26(6):808-809.
- 21.** Ray W, Murray K, Hall K et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1881-1890.
- 22.** COVID-19: Treatment guidelines. National Institutes of Health. [Acceso 10 febrero 2020] Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-with-or-without-azithromycin/>
- 23.** U.S. Food and Drug Administration. Fda news release. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine. [Acceso 5 noviembre 2020] Disponible en: [https://Coronavirus \(COVID-19\) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine](https://Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine).
- 24.** CredibleMeds. Combined list of drugs that prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP). December 2020. [Acceso 4 febrero 2020] Disponible en: <https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>.
- 25.** Skipper CP, Pastick KA, Engen NW et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(8):623-631.
- 26.** Rome B, Avorn J. Drug evaluation during the COVID-19 pandemic. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2282-4.