

Ús extrahospitalari de la hidroxiclороquina

Recomanacions per a l'inici i seguiment del tractament amb hidroxiclороquina en la pneumònia per SARS-CoV-2 en l'àmbit extrahospitalari¹

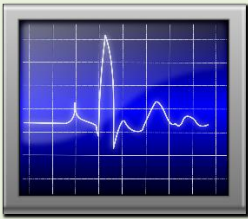
S'han marcat amb un fons blau els continguts modificats o afegits respecte de la versió anterior.

Qui es pot tractar?	Pacients amb pneumònia per SARS-CoV-2 que compleixen criteris clínics d'ingrés, però que es tracten en altres entorns.
Durada del tractament	5 dies
Pauta recomanada	<u>Dia 1</u> : 400 mg/12 hores (dos comprimits de 200 mg cada 12 hores) <u>Dies 2, 3, 4 i 5</u> : 200 mg/12 hores (1 comprimit de 200 mg cada 12 hores)
Ajustament de la dosi segons la funció renal	Requereixen ajustament de la dosi els pacients amb insuficiència renal avançada (filtrat glomerular < 10 ml/min) <u>Dia 1 (no ajustar)</u> : 400 mg/12 hores (dos comprimits de 200 mg cada 12 hores) <u>Dies 2, 3, 4 i 5 (reduir)</u> : 200 mg/dia (1 comprimit de 200 mg al dia)
Forma d'administració	Els comprimits s'han d'empassar sencers amb menjar o amb un got de llet En pacients amb disfàgia o si sonda nasogàstrica es poden triturar els comprimits i mesclar-los amb aigua just abans de l'administració Espaiar 4 hores de l'administració d'antiàcids
Reaccions adverses més habituals descrites a la fitxa tècnica <i>Informació de seguretat provinent d'indicacions amb tractament crònic</i>	Trastorns gastrointestinals (nàusees, diarrea, vòmits, dolor abdominal) Pèrdua de la gana Cefalea Trastorns oculars (visió borrosa, halo visual i fotofòbia) Erupció cutània
Altres consideracions sobre la seguretat	<u>Hipoglucèmia</u> : freqüència desconeguda. Cal tenir precaució en pacients diabètics, especialment en els tractats amb insulina <u>Risc de prolongació del QT i d'arítmies tipus torsade de pointes</u> : vegeu la taula següent i les precaucions que cal tenir en compte abans d'iniciar i durant el tractament (descrites en aquest document) Té una semivida d'eliminació prolongada (32-50 dies) atès que s'acumula als teixits, per la qual cosa tarda en eliminar-se i les reaccions adverses poden persistir un temps tot i haver interromput el tractament

¹ Actualment cap assaig clínic controlat i aleatoritzat ha demostrat l'eficàcia d'aquest medicament en el tractament de la COVID-19. La informació disponible sobre la seva acció antiviral prové d'estudis in vitro i d'estudis clínics amb limitacions de mida i de metodologia. En aquest context, cal fer una valoració acurada dels beneficis potencials dels tractaments, en aquest moment incerts, i dels riscos associats als medicaments, i sempre considerar les característiques del pacient en quant a morbiditat de base i factors de risc.

Medicament utilitzat fora de les indicacions de la fitxa tècnica: cal informar el pacient i registrar a la història clínica.

Consideracions sobre el risc de prolongació de l'interval QT



- El QTc es considera prolongat si > 470 ms en homes i > 480 ms en dones (0,47 a 0,48 s). Si el QTc > 500 ms (0,50 s) hi ha risc de *torsade de pointes* i de mort sobtada.
- La prolongació del QT augmenta el risc de patir arrítmies en *torsade de pointes*. No sempre que s'allarga el QT es produeixen arrítmies.
- Malgrat és una complicació molt poc freqüent, es tracta d'arrítmies greus i potencialment mortals.
- El risc de prolongació del QT és més elevat si es combinen diferents medicaments amb aquest efecte.
- A part dels medicaments, altres factors predisposen a aquest allargament com, per exemple, les alteracions electrolítiques, **la febre**, la bradicàrdia, les cardiopaties, la insuficiència renal o la susceptibilitat personal causada per determinades mutacions genètiques.

Què cal fer abans d'iniciar el tractament amb la hidroxicloroquina?

La prescripció d'hidroxicloroquina **requereix diagnòstic de pneumònia i confirmació d'infecció per coronavirus SARS-CoV-2**. Cal fer una avaluació individualitzada del balanç benefici-risc del tractament abans de prescriure el medicament.²

Abans d'iniciar un tractament amb hidroxicloroquina cal comprovar:

- **Analítica més recent.** Si es detecta hipopotassèmia, hipocalcèmia o hipomagnesèmia, cal corregir-les abans d'iniciar el tractament amb hidroxicloroquina.
- **Freqüència cardíaca.** La bradicàrdia (< 50 bpm) augmenta el risc de prolongació del QT. Cal valorar les causes de la bradicàrdia i, si no són modificables, reconsiderar la necessitat d'iniciar la hidroxicloroquina, atès que els riscos del tractament podrien superar els potencials beneficis, especialment en població d'edat avançada i amb comorbiditats.
- **Comorbiditats.** Es recomana no iniciar el tractament amb hidroxicloroquina si síndrome coronària aguda recent, insuficiència cardíaca descompensada o miocardiopatia hipertròfica atès que són factors de risc de prolongació del QT.
- **Medicació concomitant.** Revisar les interaccions i l'ús concomitant d'altres fàrmacs amb risc de prolongació del QT (evitar iniciar si ≥ 2 fàrmacs amb aquest risc a part de la hidroxicloroquina).

A les taules es detallen algunes de les interaccions més rellevants. Es recomana consultar la medicació concomitant del pacient en les bases de dades següents:

Interaccions: base de dades de la [Universitat de Liverpool](#) i taula elaborada per [l'Hospital Clínic](#).

Medicaments amb risc de prolongació del QT: base de dades [CredibleMeds®](#).

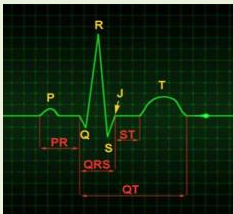
Medicaments que no s'han d'administrar conjuntament amb la hidroxicloroquina	Rifampicina, hipèric (herba de Sant Joan), fenobarbital, fenitoïna, primidona, carbamazepina	Risc de pèrdua d'eficàcia de la hidroxicloroquina Valorar la necessitat d'aquests tractaments. Si s'han de mantenir, valorar no iniciar el tractament amb hidroxicloroquina
	Amiodarona, flecainida, sotalol, mexiletina	Potenciació de la toxicitat cardíaca i del risc d'arrítmies ventriculars No iniciar el tractament amb hidroxicloroquina

² Cal tenir en compte la situació del pacient per adequar la intensitat terapèutica del tractament. Es considera un pacient fràgil si compleix un o més dels criteris següents: GMA (Grups de Morbiditat Associada) ≥ 4, demència avançada (GDS de 6 o superior), MACA, dependència grau III o nivells de fragilitat 7-8-9 de la CFG (*Clinical Fragility Scale*).

Grups terapèutics de risc	
Antipsicòtics	<p>En general, tots els antipsicòtics aporten risc de prolongació de l'interval QT, per la qual cosa es recomana valorar el balanç benefici-risc abans d'iniciar el tractament amb hidroxiclороquina. Si s'inicia el tractament és important realitzar un ECG de control a les 24-48 hores d'iniciar la hidroxiclороquina (vegeu també l'apartat de seguiment durant el tractament).</p> <p><u>Antipsicòtics amb més risc de prolongació del QT (evitar combinació amb hidroxiclороquina):</u> clorpromazina, clozapina, flufenazina, haloperidol, levomepromazina, perfenazina, pimozida, sulpiride, zuclopentixol.</p>
Antidepressius	<p>Alguns antidepressius tenen risc de prolongació de l'interval QT i poden potenciar la toxicitat cardíaca de la hidroxiclороquina.</p> <p><u>Antidepressius amb més risc de prolongació del QT (evitar la combinació amb hidroxiclороquina):</u> citalopram, escitalopram.</p> <p><u>Altres antidepressius amb risc de prolongació del QT (precaució si es combinen amb hidroxiclороquina, especialment si s'utilitzen a dosis altes; realitzar ECG de control):</u> mirtazapina, sertralina, venlafaxina</p>
Antibiòtics	<p>Les <u>quinolones</u> (p ex: levofloxacina, ciprofloxacina, moxifloxacina) i els <u>macròlids</u> (p ex: azitromicina, eritromicina, claritromicina) aporten un augment del risc de prolongació de l'interval QT. Es recomana <u>evitar la combinació amb hidroxiclороquina sempre que sigui possible.</u></p> <p>No es recomana la utilització sistemàtica d'azitromicina en el tractament de la infecció per SARS-CoV-2.</p>
Anticoagulants orals	<p>En el curs de les infeccions víriques per COVID-19 s'ha observat un increment en el desenvolupament de coagulopaties i d'esdeveniments trombòtics en diferents territoris vasculars.</p> <ul style="list-style-type: none"> Malgrat no es disposa d'evidències concloents, diferents societats científiques recomanen realitzar profilaxi antitrombòtica amb heparines de baix pes molecular (HBPM) en pacients amb COVID-19 ingressats o amb altres factors de risc, sempre que no hi hagi contraindicació. <p>Per a pacients amb COVID-19 que duïen tractament anticoagulant prèviament a la infecció per altres indicacions:</p> <ul style="list-style-type: none"> Si no requereixen ingrés hospitalari es pot valorar mantenir el tractament anticoagulant oral si el pacient està clínicament estable i sense criteris de gravetat. La hidroxiclороquina i els antagonistes de la vitamina K (AVK; acenocumarol i warfarina) no tenen interaccions clínicament rellevants. La interacció amb els anticoagulants orals directes (ACOD; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) és poc rellevant. Si hi ha inestabilitat clínica, deteriorament de la funció renal, o s'utilitzen fàrmacs que poden interaccionar o afectar el nivell d'anticoagulació dels AVK o els ACOD, es recomana canviar a HBPM a dosis terapèutiques. Vegeu l'apartat 10.2 de les pautes d'harmonització d'ús d'anticoagulants orals per a informació sobre com realitzar el canvi.
Digoxina	<p>La hidroxiclороquina augmenta les concentracions plasmàtiques de la digoxina (x 3-4) i, per tant, augmenta el risc de toxicitat per la digoxina. <u>Es recomana evitar la combinació amb hidroxiclороquina.</u></p>

- **QT basal.** Cal disposar d'un electrocardiograma (ECG) basal abans d'iniciar el tractament amb hidroxiclороquina.
 - ➔ Si el pacient no pren de forma crònica medicaments amb risc de prolongació del QT, no té altres factors de risc, i té un ECG en la història clínica dels darrers dos anys, no cal fer l'ECG.
 - ➔ En tota la resta de casos s'hauria de fer un ECG (és suficient amb derivacions d'extremitats).

Valoració del QTc de l'ECG basal abans d'iniciar hidroxiclороquina



Població d'edat avançada i amb comorbiditats

- No iniciar el tractament si QTc > 470 ms en homes o > 480 ms en dones
- Precaució i valorar el balanç benefici-risc si QTc entre 440 ms i 470-480 ms. A més, caldrà evitar iniciar altres medicaments que també tinguin aquest risc. Caldrà fer ECG de control.
- Es pot iniciar el tractament si QTc < 440 ms.

Població < 50 anys sense comorbiditats

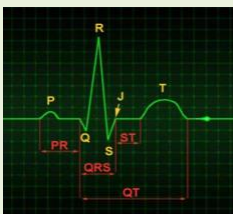
- No iniciar el tractament si QTc ≥ 500 ms.
- Precaució i valorar el balanç benefici-risc si QTc ≥ 470 ms en homes o ≥ 480 ms en dones. A més, evitar iniciar altres medicaments que també tinguin aquest risc. Caldrà fer ECG de control.
- Es pot iniciar el tractament si QTc < 470-480 ms.

Quin seguiment cal fer durant el tractament amb la hidroxiclороquina?

Durant el tractament amb hidroxiclороquina es recomana realitzar un seguiment de la tolerabilitat i l'aparició de les reaccions adverses més freqüents (*vegeu la taula de la primera pàgina*).

Pel que fa al risc de prolongació del QT, **caldrà realitzar un ECG de control 24-48 hores després d'haver iniciat el tractament**, especialment en pacients en els quals s'ha iniciat el tractament amb valors de QTc en el límit alt de la normalitat (*vegeu la taula de valoració del QTc de l'ECG basal*) o amb altres factors de risc (febres alta, diarrea, cardiopaties, insuficiència renal, diabetis mal controlada, bradicàrdia).

Valoració del QTc de l'ECG de control



- Suspendre el tractament amb hidroxiclороquina:
 - **Si QTc ≥ 500 ms**
 - **Si hi ha un augment ≥ 60 ms respecte al basal**

Valorar si cal derivació hospitalària per a monitoratge. S'ha de repetir l'ECG a les 48 hores de la suspensió del tractament per comprovar si el QTc s'ha normalitzat.

- Repetir l'ECG a les 48 h si QTc ≥ 470 ms
- No cal fer més ECG de control si QTc < 470 ms i no hi ha canvis de dosi, de tractaments concomitants ni empitjorament clínic important.

Bibliografia

Fitxa tècnica hidroxicloroquina. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Versión 16 abril de 2020. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>

ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. European Society of Cardiology. Disponible a: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance?hit=home&urlorig=/vgn-ext-templating/>

COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine. European Medicines Agency (EMA). Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine>

Nota informativa. Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxicloroquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>

COMUNICAT DEL GRUP DE MALALTIES DEL COR DE LA CAMFiC: QT LLARG EN EL TRACTAMENT DE LA PNEUMÒNIA PER SARS-CoV-2. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC). Disponible a: http://gestorweb.camfic.cat/uploads/ITEM_12902_EBLOG_4027.pdf

¿Y después de la fase aguda de la COVID-19 qué...? Actualización en Medicina Familiar. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC). Disponible a: https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=2628

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Septembre 2019. Disponible a: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0002510e4ab3a9c13793a1fdc0d4c955.pdf

University of Liverpool. Interactions with experimental COVID-19 Therapies. Disponible a: www.covid19-druginteractions.org

Medscape Drug Interaction Checker. Disponible a: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

CredibleMeds. Base de dades de fàrmacs i allargament del QT. Disponible a: <https://www.crediblemeds.org/>

Manejo farmacológico de trastornos psicóticos en personas mayores con tratamiento de la infección por COVID19: interacciones y recomendaciones terapéuticas. Documento de consenso de sociedades científicas españolas. Disponible a: <https://sepb.es/webnew/wp-content/uploads/2020/03/Uso-de-antipsico%CC%81ticos-y-otros-psico%CC%81macos-en-poblacio%CC%81n-geria%CC%81trica-y-COVID19-26.03.2020.pdf>

Recomendaciones de tromboprolifaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Disponible a: <https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprolifaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19.pdf>