

RECOMENDACIONES PARA LA MEDICION DEL INTERVALO QT DURANTE EL USO DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCION POR COVID-19

Actualizables de acuerdo con la disponibilidad de nueva evidencia

SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE RITMO CARDIACO (LAHRS)

En colaboración con:

COLEGIO COLOMBIANO DE ELECTROFISIOLOGIA

SOCIEDAD ARGENTINA DE ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA (SADEC)

SOCIEDAD BRASILEÑA DE ARRITMIAS CARDIACAS (SOBRAC)

SOCIEDAD MEXICANA DE ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA (SOMECC)

Enrique Asensio¹, Rafael Acunzo², William Uribe³, Eduardo B. Saad⁴, Luis C. Sáenz⁵

¹MD Cardiólogo-Electrofisiólogo, Jefe Honorario División de Medicina Interna
Hospital H, Querétaro, México

²MD, Cardiólogo, Exjefe División de Cardiología
Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

³MD, MBA, FHRS, Cardiólogo, Electrofisiólogo
CES Cardiología, Medellín, Colombia

⁴MD, PhD, FHRS, FESC, Cardiólogo-Electrofisiólogo, Director Servicio de Arritmias
Hospital Pro-Cardiaco, Río de Janeiro, Brasil

⁵MD, Cardiólogo, Electrofisiólogo, Director Centro Internacional de Arritmias
Fundación CardioInfantill-Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia

Este documento fue revisado y aprobado por representantes de las siguientes sociedades:

LAHRS: Alejandro Cuesta, Marcio Figueiredo*, Roberto Keegan, Néstor López C.,
Manlio Márquez, José Moltedo, Heliodoro Rodríguez.

Colegio Colombiano de Electrofisiología: Antonio Miranda, Presidente

SADEC: Ricardo Speranza, Presidente

SOBRAC: Ricardo Alkmim, Presidente

SOMECC: Ulises Rojel, Presidente

**Especial agradecimiento a Marcio Figueiredo por su traducción a portugués.*

Correspondencia

lcsaenz@cardioinfantil.org

La infección por COVID-19 ha mostrado un rápido crecimiento a nivel mundial y diferentes terapias se han propuesto para su tratamiento, especialmente en pacientes críticos con cuadros agudos de insuficiencia respiratoria. Una de estas estrategias terapéuticas sugiere el uso de fármacos moduladores de la respuesta inmune como cloroquina e hidroxiclороquina (antimaláricos) solos o en combinación con azitromicina (antibiótico macrólido) y también se ha sugerido el uso de antivirales como ritonavir y lopinavir. Aunque la evidencia clínica que soporta su uso es escasa y mayormente limitada a estudios *in vitro*, el empleo “*off label*” de estos medicamentos como terapia de primera línea e incluso como profilaxis se ha difundido de manera muy rápida ante el avance de la epidemia y la alta tasa de mortalidad en poblaciones susceptibles. Sin embargo, es muy importante tener en cuenta que estos medicamentos pueden prolongar de manera patológica el intervalo QT en pacientes de alto riesgo por predisposición genética (con síndrome de QT largo congénito o en pacientes con polimorfismo, pero sin expresión fenotípica) o aquellos con predisposición adquirida. Este riesgo puede incrementar aún más por la amplia interacción de estos medicamentos con un sinnúmero de drogas como antibióticos, antiarrítmicos, anestésicos y relajantes musculares, entre otros (<http://www.covid19-druginteractions.org/>). Por estas razones, es esperable un incremento en la aparición de arritmias malignas como “*torsade de pointes*” o fibrilación ventricular con el uso indiscriminado de estas drogas si no se establecen medidas preventivas (**Figura 1**).

LAHRS en colaboración con el Colegio Colombiano de Electrofisiología y las Sociedades Argentina, Brasileña y Mexicana de Electrofisiología Cardíaca (SADEC, SOBRAC, SOMECC) han querido contribuir en la atenuación del riesgo de aparición de este tipo de arritmias mediante la elaboración de este documento práctico acerca de cómo medir el QT, de cuáles son sus intervalos de normalidad y en el que se enumeran los factores de riesgo asociados a prolongación del QT con el fin de ayudar a identificar no solo pacientes con QT largo sino también aquellos en riesgo de hacer prolongaciones patológicas del mismo en respuesta al inicio de terapia para COVID-19 (**Tabla 1**). Adicionalmente se ha adaptado el algoritmo propuesto recientemente por la Clínica de Mayo para la toma de decisiones durante el uso de hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con COVID-19, respecto al QTc. Se han agregado links de interés en donde se encontrará información de las interacciones de estos medicamentos, así como formulas automatizadas para la corrección del QT. Esperamos que este material práctico adicionalmente contribuya a la minimización de la interconsulta presencial con el fin de disminuir el riesgo de contagio para pacientes, personal hospitalario y sus familias, así como para priorizar el uso de los elementos de protección personal para la primera línea de atención de estos pacientes.

Figura 1: Torsade de Pointes

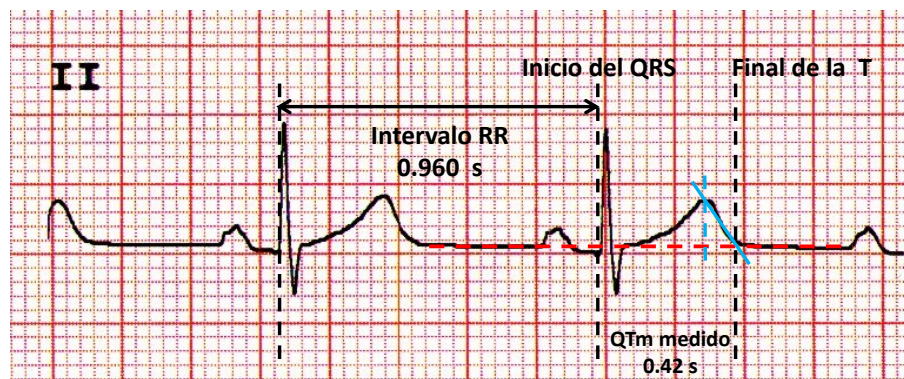
«Torsade de pointes» (Torcida de puntas, taquicardia helicoidal) en el Holter de un paciente en tratamiento con quinidina que presentaba síncope y bloqueo AV de alto grado. Se advierte que la amplitud, la polaridad y la configuración de los complejos QRS varían en forma continua y generan una imagen sinusoidal alrededor de la línea isoelectrica. Si bien la “torsades de pointes” suele presentarse bajo la forma de paroxismos autolimitados, también pueden transformarse fibrilación ventricular.



Medición del Intervalo QT, corrección y valores normales.

La medición del intervalo QT (QTm) y del QT corregido (QTc) debería ser rutinaria en la evaluación electrocardiográfica. El intervalo QT es el período de tiempo comprendido entre el comienzo de la activación del miocardio ventricular y el final de su repolarización que están representados en el ECG respectivamente por el inicio del QRS y el final de la onda T (**Figura 2**). El final de la onda T a su vez se determina como el punto de regreso de la onda a la línea isoelectrica trazada entre la onda T y P (**Figura 2**).

Figura 2: Medición del QT y fórmula para su corrección.



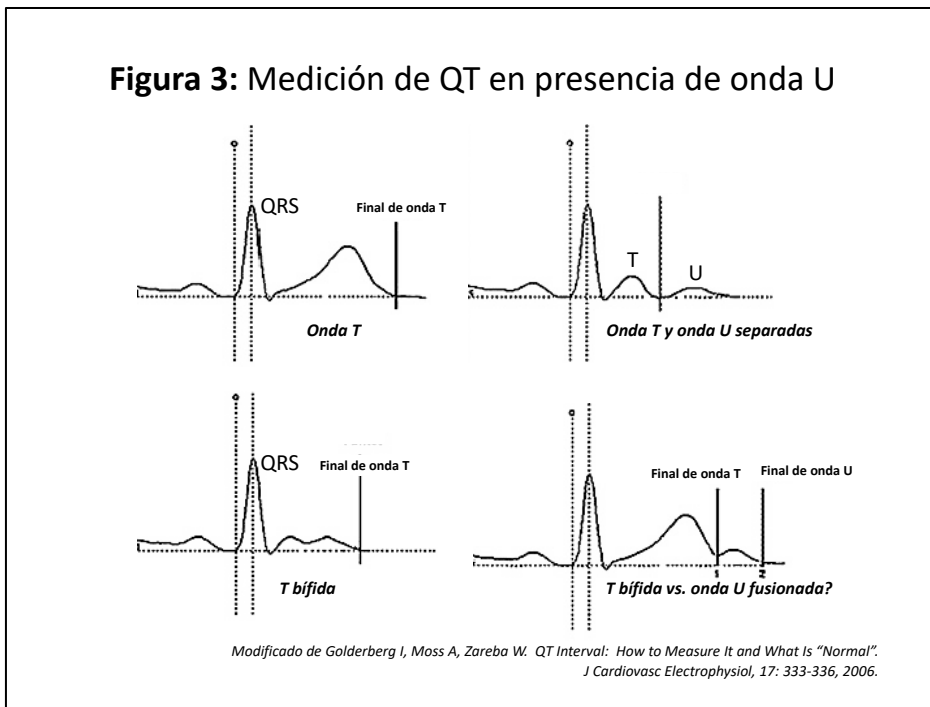
- El intervalo QT se mide desde el inicio del QRS hasta el final de la T (QTm).
- Para determinar el final de la onda T se traza una línea desde su vértice (línea azul punteada) siguiendo la pendiente de su inscripción descendente (línea azul completa) hasta donde se cruza con la línea de base (línea punteada en rojo).
- Idealmente, se debe medir el QT en derivaciones con onda Q o DII y VS.

Corrección del QT con Fórmula de Bazett:

$$\frac{QTm}{\sqrt{RR}} = \frac{0.42}{\sqrt{0.96}} \Rightarrow \frac{0.42}{0.9797} = 0.428$$

De manera estándar se recomienda hacer la medición del QT en ECG-12 derivaciones tomado con velocidad del papel a 25 mm/s y amplitud de 10 mm/mV, y medirlo en las derivaciones II y V5 o V6 de cuyas mediciones se toma el valor más largo.

En ocasiones puede observarse la onda U a continuación de la onda T (**Figura 3**). Si la onda U está suficientemente separada del final de la onda T, el intervalo QT se podrá medir sin dificultad de la manera descrita (excluyendo la onda U). Por el contrario, cuando la onda U se inscribe al final de la onda T es difícil diferenciarla de ondas T bífidas afectando la exactitud de la medición del QT. La onda T bífida se reconoce por la presencia de dos ondas de la misma amplitud que están fusionadas sin retorno a la línea de base entre ellas (**Figura 3**). En estos casos, la medición del QT debe hacerse hasta el punto en el que la inscripción descendente de la segunda onda cruza la línea de base (**Figura 3**). En los casos en que la onda T tiene dos componentes, pero el segundo es de mucha menor amplitud que el primero, es más difícil diferenciar si se trata de onda T bífida o de onda U inscrita al final de la onda T. En este último caso se sugiere medir el intervalo QT desde el inicio del QRS al nadir entre los dos componentes (donde se fusionan) y también reportar el intervalo QTU medido hasta el punto en el que el segundo componente cruza la línea media (**Figura 3**).



El QT debe corregirse además a la frecuencia cardíaca y existen varias fórmulas para hacerlo, sin embargo, la más empleada es la de Bazett. Esta fórmula incluye los valores de QT medido (QTm en segundos) y el intervalo entre el QRS previo y el QRS en el que se mide el QT (intervalo R-R en segundos) (**Figura 2**). Algunas calculadoras permiten la corrección automatizada del QT si se incluye la frecuencia cardíaca promedio (<https://reference.medscape.com/calculator/qt-interval-correction-ekg>, <https://www.crediblemeds.org/>).

Tabla 1. Factores de riesgo modificables y no modificables para prolongación inducida del QT y riesgo de “Torsade de pointes”/Fibrilación Ventricular

<p>Factores modificables</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones electrolíticas: Hipocalcemia (< 4.65 mg/dL) Hipokalemia (< 3.4 mmol/L) Hipomagnesemia (< 1.7 mg/dL) • Medicamentos que prolongan QT Uso simultáneo de ≥ 1 medicamento
<p>Factores no modificables</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comorbilidades comunes Evento coronario agudo Bradiarritmia con FC < 45 lpm Falla cardíaca descompensada (FE del VI < 40%) Síndrome de QT largo congénito Insuficiencia renal en diálisis Diabetes Mellitus I-II Cardiomiopatía hipertrófica Hipoglicemia Feocromocitoma Estado post-arresto cardíaco (dentro de las 24 horas) Estado post-síncope o convulsivo (dentro de las 24 horas) ECV, hemorragia subaracnoidea, TCE (dentro de los 7 días) • Antecedentes personales o familiares relacionados: De prolongación previa del QT o muerte súbita inexplicada • Factores demográficos Edad > 65 años Género femenino

ECV: evento cerebrovascular TCE: trauma craneoencefálico

Modificado de: Giudicessi, Noseworthy, Friedman, Ackerman.

Mayo Clinic Proceedings 2020 (published online 03/25/2020)

Los valores de QTc considerados como normales (que no exceden el valor del percentil 99 para individuos sanos) varían de acuerdo con el género y a la edad (**Tabla 2**). Como referencia general, pacientes con QTc en reposo con prolongación a ≥ 500 ms e independientemente de su causa (congénita vs. adquirida), se considera un marcador de riesgo de “torsade de pointes” o fibrilación ventricular.

Tabla 2: Valores normales de QT corregido por grupo de edad y género

Valores del intervalo QTc por edad y género (en segundos)			
	Menores de 15 años	Adultos	
	Ambos géneros	Mujeres	Hombres
Normal	0.35 – 0.44	0.35 – 0.45	0.35 – 0.43
“Limítrofe”	0.44 – 0.46	0.45 – 0.47	0.43 – 0.45
Prolongado	>0.47	>0.48	>0.46

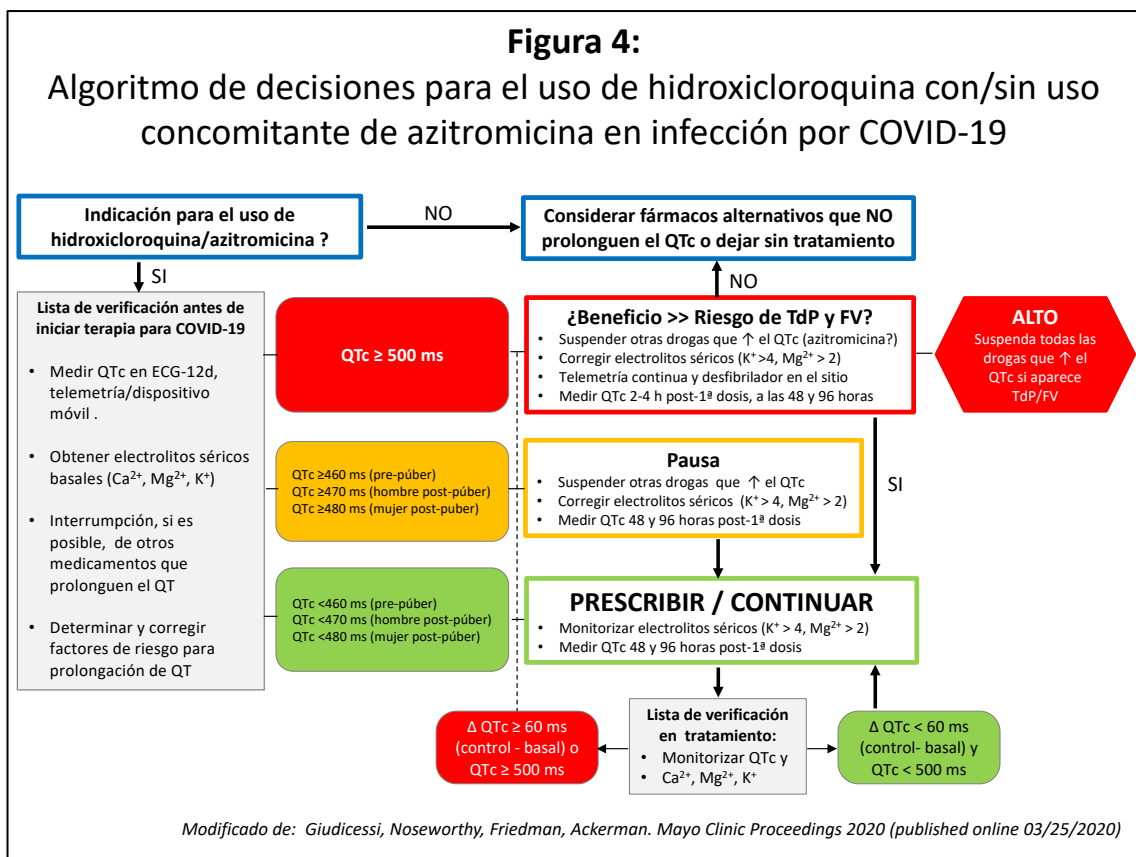
En pacientes con intervalo QRS ensanchado secundario a bloqueos de rama, estimulación con marcapasos, preexcitación por vía accesorio, uso de antiarrítmicos clase 1c o cardiopatías avanzadas, la duración del QT se puede prolongar por el incremento en el tiempo de activación miocárdica más que por prolongación de la repolarización. En estos casos se debe ajustar el QTc a la duración del QRS mediante la siguiente fórmula: [QTc ajustado a QRS ancho = QTc – (QRS – 100 ms)]. Por ejemplo, si el QRS es de 180 ms, se resta 180 – 100 = 80 ms y estos 80 ms se restan al valor del QTc medido convencionalmente que para el ejemplo sería de 520 ms. De esta manera, el valor final del QTc ajustado a la duración del QRS sería 520 – 80 ms = 440 ms y en referencia al cual se debe tomar la decisión terapéutica.

Algoritmo de decisiones para el uso de hidroxiclороquina y azitromicina para el tratamiento de pacientes con infección por COVID-19 en relación con el QTc (adaptado del propuesto por la Clínica de Mayo) (Figura 4):

Hemos adaptado para este documento el algoritmo propuesto por la Clínica de Mayo con el objetivo de que sirva de guía práctica para el uso de hidroxiclороquina y azitromicina en infección por COVID-19 respecto al comportamiento del QT y la presencia de factores de riesgo que lo prolonguen. Es de anotar que la indicación para el uso de estos medicamentos debe definirse dependiendo de los protocolos formulados por las entidades regulatorias internacionales y locales, así como por cada institución. Dependiendo del cambio en las indicaciones para su uso, así como la experiencia adquirida respecto a su perfil de seguridad durante la pandemia, los algoritmos propuestos podrán modificarse. Especial seguimiento debe hacerse de los cambios respecto al inicio ambulatorio vs. intrahospitalario de estos medicamentos y del tipo de monitoria electrocardiográfica con la que se deba seguir el QT antes y durante su administración (ECG-12 derivaciones, telemetría intrahospitalaria continua, dispositivos para seguimiento remoto o sin indicación de seguimiento).

1. Una vez se decide que el paciente tiene indicación para el uso de estos medicamentos, se sugiere la realización de una lista de chequeo previo a su inicio que incluye:
 - a. Medición del QTc.
 - b. Medición de los electrolitos séricos basales.
 - c. Interrupción de otros medicamentos con capacidad de prolongar el QT que no sean necesarios.
 - d. Identificación de factores de riesgo asociados con prolongación del QT (**Tabla 1**).
2. La medición del intervalo QTc puede hacerse en el ECG de superficie de 12 derivaciones como se describió en los párrafos anteriores. Sin embargo, la toma del ECG de manera estándar puede incrementar el riesgo de contagio por contacto para pacientes, para el personal de salud y para sus familiares. Por esta razón y de acuerdo con la regulación local, la medición de QTc podría hacerse en registros electrocardiográficos de una o más derivaciones tomadas por sistemas de telemetría continua para pacientes hospitalizados o por sistemas móviles de acuerdo con su disponibilidad y regulación local.
3. En caso de que el QTc basal esté por debajo del percentil 99 para el género y la edad (marcados en verde en el algoritmo), el medicamento para COVID-19 podrá empezarse.
 - a. De manera rápida, si el intervalo QT medido en ECG de 12 derivaciones o en una derivación de telemetría o dispositivo móvil es menor que la mitad del intervalo RR precedente, el QTc calculado siempre será <460 ms y por lo tanto seguro para empezar el medicamento para COVID-19.
4. En pacientes con QTc \geq 500 ms (marcados en rojo en el algoritmo), el inicio de estos medicamentos deberá definirse de acuerdo con el balance entre el beneficio esperado (riesgo de aparición/progresión de insuficiencia respiratoria aguda) y el riesgo de aparición de arritmias ventriculares malignas asociadas a prolongación del QT (depende del valor del QTc además de la presencia de factores de riesgo).

- a. Adicionalmente a los puntos sugeridos en la lista de chequeo inicial, se sugiere la monitorización continua del ritmo eléctrico del paciente en unidad con capacidad inmediata de desfibrilación por el riesgo incrementado de aparición de arritmias malignas.
 - b. En estos pacientes con QTc basal ≥ 500 ms se sugiere uso de hidroxiclороquina evitando el uso concomitante de azitromicina.
 - c. En presencia de TdP/FV se deben suspender todos los medicamentos asociados con prolongación de QT.
5. En pacientes con QT basal < 500 ms pero que se incrementa a ≥ 500 ms o en quienes el delta de QTc (QTc control menos el QTc basal) es ≥ 60 ms luego de uso combinado de hidroxiclороquina y azitromicina, se sugiere la suspensión de este último fármaco.
 6. La frecuencia con la que debe medirse el QTc dependerá de la farmacocinética de estos fármacos, del QTc basal y el riesgo asociado de TdP/FV así como del método empleado para registro electrocardiográfico y del consecuente riesgo de contagio por contacto durante la toma del mismo (**Figura 3**).



Referencias:

- 1.- Driggin E, Madhavan M, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi G. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers and health system during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. J Am Coll Cardiol March 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
- 2-Golderberg I, Moss A, Zareba W. QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal". J Cardiovasc Electrophysiol, 17: 333-336, 2006.
- 2.- Johnson J, Ackerman M. QTc: How long is too long? Br J Sports Med 2009;43(9):657-662.
- 3.- Hocht C, Opezzo J, Taira C. Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo. Rev Arg Cardiol 2004;72(6):474-80.
- 4.- Woosley R. Cardiac complications of chloroquine based therapy. Cardiology 2020. <https://www.practiceupdate.com/content/cardiac-complications-of-chloroquine-based-therapy/98054>
- 5.- CDC Therapeutic options for patients with COVID 19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
- 6.- Choi Y, Hong L, Chung D, Choi J, Yoon D. Risk evaluation of azithromycin- induced QT prolongation in real-world practice. Biomed Res Int 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1574806>
- 7.- Giudicessi J, Noseworthy P, Friedman P, Ackerman M. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. Mayo Clin Proc 2020(95).
- 8- Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 - American College of Cardiology. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>