



COMITÉ DE PATOLOGIA CRÍTICA CARDIOVASCULAR.

INFORME CLOROQUINA O HIDROXICLOROQUINA.

Actualmente se está tratando de encontrar un tratamiento para el COVID-19, entre otras, drogas como la cloroquina o hidroxicloroquina, en combinación o no con antibióticos como la azitromicina y/o con los antivirales, lopinavir / ritonavir. (1,2).

La hidroxicloroquina (derivada de la cloroquina) se ha utilizado durante años en el tratamiento de la malaria y múltiples enfermedades autoinmunes. También se sabe que el medicamento bloquea la entrada de muchos virus a las células. Ambos fármacos tienen actividad *in vitro* contra el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 y otros coronavirus, y la hidroxicloroquina tiene una potencia relativamente más alta contra el SARS-CoV-2. Un estudio en China informó que el tratamiento con cloroquina de pacientes con COVID-19 tuvo un beneficio clínico y virológico versus un grupo de comparación, y se agregó cloroquina como un antiviral recomendada para el tratamiento de COVID-19.

Un pequeño ensayo clínico llevado a cabo por investigadores franceses de The Méditerranée Infection University Hospital Institute en Marsella ha revelado que es eficaz para reducir la carga viral en pacientes con COVID-19, algunos pacientes también recibieron Azitromicina, pero como profilaxis de reinfección bacteriana. Philippe Gautret, y su equipo del [Hospital Universitario de Marsella](#) explican que la entrada del virus en las células requiere que las partículas de éste se unan a los receptores de la superficie celular para permitir la liberación del genoma viral en el citoplasma.

La necesidad de urgencia ante esta pandemia y con la experiencia en el tratamiento con estas drogas y de otras enfermedades virales como el Sars Cov2, muchos países como Francia, China, Italia (3,4), entre otros, han comenzado a ensayar este tratamiento con cierto pensamiento científico. El tiempo y la situación hacen que sean utilizadas de manera precoz, sin estudios aleatorios que restarían tiempo, que bajo las actuales circunstancias, no tenemos. La adecuación de las dosis está siendo evaluada. Se ha informado lesión cardíaca (elevación de los biomarcadores de lesión cardíaca por encima del límite de referencia superior del percentil 99) en 7% a 23% de los pacientes con COVID-19 en Wuhan, China (5,6). Si bien la prevalencia de la lesión cardíaca puede correlacionarse con la prevalencia del shock, la falta de detección sistemática de la disfunción cardíaca en pacientes hemodinámicamente estables, significa que esta asociación no puede tomarse como segura. Sin embargo hay reportes *on line* de evidencia de eventos de muerte súbita en éstos pacientes durante la pandemia del COVID-19 por arritmias ventriculares complejas tipo *torsade de pointes* (TP) con desencadenamiento de QT prolongado. Cada uno de estos medicamentos por sí solo puede causar prolongación del intervalo QT sobre todo la cloroquina, hidroxicloroquina y azitromicina. Las dos primeras drogas se encuentran en la lista de medicamentos del

grupo A, que son los que producen QT largo y TP; la azitromicina está en el grupo B con informes aislados de TP y prolongación pero menos importante del QTc.(4,7).

La hidroxiclороquina y la cloroquina tienen efecto directo sobre el QT, alterando los canales iónicos de potasio (I_f), y las corrientes de iones de calcio (I_{CaL}). Mientras que la azitromicina actuaría sobre la corriente rápida de sodio y también sobre la corriente L de calcio según estudios en animales de experimentación y preparados celulares humanos (7,8, 9). Existen casos subclínicos de QT largo (10% algunas series) donde la utilización de estas drogas podrían desenmascarar un QT largo severo.

¿Qué debemos de evaluar en caso de dar estos fármacos.

- a) QT largo preexistente
- b) QT largo subclínico (si se desenmascara durante el seguimiento)
- c) Bradicardia sinusal
- d) Sexo femenino
- e) Edad mayor de 70 años.
- f) Miocardiopatía subyacente
- g) IAM
- h) Alteración del medio interno: Hipocalcemia, Hipopotasemia, Hipomagnesemia
- i) Asociación con drogas (algunas de las cuales pueden ser de venta libre por ej. antihistamínicos). Sobre todo antiarrítmicos como amiodarona, quinidina, flecainida, sotalol y propafenona entre otras.

¿Cuándo y cómo se mide el QT?

- 1- SIEMPRE QUE UTILICEMOS ESTAS DROGAS.
- 2- Preferentemente sobre un trazado DII largo a su ingreso y diariamente.
- 3- con medio interno corregido: potasio (> 4 mEq/L) y magnesio (> 2 mEq/L).
- 4- En presencia de condiciones generales arritmogénicas como la hipoxia, hipovolemia, isquemia miocárdica, acidosis, hipotermia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia o asociación de drogas que prolonguen el QT (www.qtdrugs.org).

Medición:

Fórmulas utilizadas para corregir el intervalo QT según la frecuencia cardíaca.

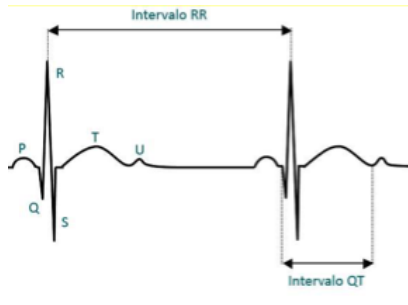
- **Método de Bazett:** $QTc = QT / (\sqrt{RR})$ o $QTc = QT/RR^{1/2}$
- **Método de Friedericia:** $QTc = QT / (\sqrt[3]{RR})$ o $QTc = QT/RR^{1/3}$
- **Método de Framingham:** $QTc = QT + 0,154 (1/RR)$

Rango normal entre 350 a 450 msg. QTc

El QT y RR se medirán en milisegundos de un ECG (msg.) o ritmo de monitor calibrado a 25mm x seg o 50 mm x seg.

RR: es el intervalo entre dos ondas R sucesivas

QT: intervalo entre el comienzo del QRS y la finalización de la onda T (no onda U)



MEDICION DEL QT DURANTE SU TRATAMIENTO

Grupo A - con QRS angosto < 120msg

QTc < 460 msg:

- ✓ Evaluar a la 2da dosis si aumenta o no > 50 msg
 - Si NO aumenta > 50 msg seguir.
 - Si aumenta > 50 msg reevaluar posterior a la 4ta dosis de hidroxicloroquina.
- ✓ Posterior a la 4ta Dosis
 - Si el QTc es < 50msg no requiere más monitoreo del QT.
 - Si el QTc > 50msg considerar suspensión.

QTc 460-500 msg: idem anterior, y en la 4ta dosis si queda < 550msg seguir y si aumenta a >550msg suspender.

QTc >500 msg: no administrar

Grupo B - con QRS ancho > 120 msg

QTc < 500 msg:

- ✓ Evaluar a la 2da dosis si aumenta o no > 50 msg
 - Si NO aumenta > 50 msg seguir.
 - Si aumenta > 50 msg reevaluar posterior a la 4ta dosis de hidroxicloroquina.
- ✓ Posterior a la 4ta Dosis
 - Si el QTc es < 50msg no requiere más monitoreo del QT.
 - Si el QTc > 50msg considerar suspensión.
 -

QTc 500-550 msg: idem anterior, y en la 4ta dosis si queda < 550msg seguir y si aumenta a >550msg suspender.

QTc >550 msg: no administrar

En síntesis:

- ✓ No dar hidroxicloroquina si tiene un QTc de inicio > 550msg.
- ✓ Si es <550msg, reevaluar en la 2da y 4ta dosis de drogas, en caso de llegar a superar los 550msg: suspender y consulta con cardiología (sea en la 2da o 4ta toma).
- ✓ En caso de que NO prolongue el QTc (valor < 550 msg) se podrá continuar la droga con seguimiento diario del QTc.

- ✓ Si el QT se prolonga con cualquier dosis un 20 a 25% partiendo de un basal normal, se deberá suspender y consulta con cardiología.

Recomendaciones Asociadas.

- Discontinuar otras drogas que prolonguen el QT.
- Mantener potasemia por arriba de 4.0mEq/L y magnesemia por arriba de 2.0mEq/L.
- Evitar la bradicardia.
- Evaluar marcapaseo transitorio con frecuencias cardíacas muy bajas.

Tabla 1. Drogas más comunes asociadas a prolongación del QT.

Antiarrhythmics	Antidepressants	Antipsychotics	Antibiotics	Antihistamines	Others
Disopyramide	Amitriptyline	Haloperidol	Erythromycin	Loratadine	Methadone
Procainamide	Desipramine	Phenothiazines	Pentamidine	Astemizole	Probucol
Quinidine	Imipramine	Citalopram	Azithromycin	Diphenhydramine	Droperidol
Dofetilide	Doxepin	Tricyclic	Chloroquine	Hidroxyzine	Ondasentron
Dronedarone	Fluoxetine		Ciprofloxacin		
Ibutilide	Sertraline		Fluconazole		
Sotalol	Venlafaxine		Levofloxacin		
Amiodarone			Moxifloxacin		
			Clarithromycin		
			Itraconazole		
			Ketoconazole		

Consultar a www.crediblemeds.org o www.qtdrugs.org.

CONCLUSIONES DEL COMITÉ DE PATOLOGIA CRITICA CARDIOVASCULAR.

- 1) No existen estudios que permitan recomendar estas drogas para tratar el Covid-19, la evidencia es muy débil, sólo es la opinión de expertos con un número reducido de casos.
- 2) Si de alguna manera se emplean, se deberá tener en cuenta el QT y sus variaciones ya descriptas.

Comité de Patología Crítica Cardiovascular SATI

Presidente Dr. Mario Roberto Kenar – Secretario Dr. Luis Alberto Flores. Agradezco la colaboración de nuestro comité y al Dr. Luis Dante Barja Jefe del la Unidad de arritmias del HUA y Clínica San Camilo-
24 de marzo 2020

Bibliografía

1. Documento técnico Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico 19 de marzo de 2020
2. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, Brown TS, Nigoghossian CD, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA, Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic, Journal of the American College of Cardiology (2020).
3. Waleed Alhazzan, Morten Hylander Møller 'Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

4. Andrea Cortegiani, Giulia Ingoglia, Mariachiara Ippolito, Antonino Giarratano, Sharon Einav A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *Journal of Critical Care* (2019) Reference:<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
- 5- Philippe Gautret, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang, Line Meddeb, MorganeMailhe, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial (on line <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>) *International Journal of Antimicrobial Agents*.
- 6- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D, (2020) 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*; doi: 10.1093/cid/ciaa237
- 7- Waleed Alhazzan, Morten Hylander Møller 'Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Loipa Galán Martínez, Alberto Daniel Calderín Pulido, Alicia Fleites Vázquez Acción inotrópico negativa y prolongación del intervalo QT por azitromicina *Rev. Cubana de Cardiología y CCV*. Volumen 23, No 4 (2017).
- 8- Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yermalitskaya L, Sidorova T, et al. Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome. *Circ ArrhythmElectrophysiol*. 2017; 10: e003560
- 9- Zhang M, Xie M, Li S, Gao Y, Xue S, Huang H, et al. Electrophysiologic Studies on the Risks and Potential Mechanism Underlying the Proarrhythmic Nature of Azithromycin. *Cardiovasc Toxicol* 2017; DOI 10.1007/s12012-017- 9401-7