

Recomendaciones para prevención de Muerte Súbita y Arritmias asociadas a fármacos utilizados para COVID-19

Luis Diego Solís Solís

Cardiólogo - Electrofisiólogo, Hospital RA Calderón Guardia, CCSS
 solis9@hotmail.com

Recibido 03 de abril de 2020. Aceptado 07 de abril de 2020.

Desde los primeros casos reportados de neumonía asociada un nuevo coronavirus (posteriormente llamado SARS-CoV-2) en la ciudad de Wuhan, a finales del 2019, su diseminación ha sido sumamente rápida. El entendimiento de la enfermedad (COVID-19 del inglés Corona Virus Disease 2019) ocasionada por este agente y las estrategias de tratamiento para ésta ha evolucionado igualmente rápido.

La prevalencia de arritmias en pacientes con COVID-19 es variable según la población, se ha descrito palpitaciones como parte de cuadro clínico inicial en 7.3%¹ de pacientes y en los pacientes hospitalizados por neumonía, se ha reportado arritmias en 17% del total y en 44% de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos.² En estos reportes no se describe el tipo específico de arritmia, sin embargo se puede plantear una hipótesis de los diferentes escenarios que podrían desencadenar una arritmia en el contexto de COVID-19.

- Pacientes con complicaciones cardiovasculares asociadas al COVID-19 cómo isquemia miocárdica o miocarditis.
- Pacientes con hipoxemia o shock (séptico o cardiogénico).
- Trastornos electrolíticos asociados al paciente crítico, que puedan predisponer a arritmias (ej: hipokalemia, hipomagnesemia).
- Pacientes con canalopatías como Sd Brugada o Sd QT largo que pueden ser desenmascaradas por fiebre.
- Pacientes en tratamiento médico con drogas que prolongan QT y podrían desarrollar taquicardia ventricular polimórfica.

Este último grupo ha tomado especial relevancia, ya que la velocidad con que se ha instaurado la pandemia del SARS-CoV-2, ha hecho que varios de los tratamientos que se están utilizando, aunque se encuentran aprobados para otros usos clínicos, en el contexto del COVID-19 siguen en etapa de investigación.

Un pequeño estudio, no aleatorizado, sugirió que la hidroxiclороquina sola o en combinación con azitromicina, podría ser efectiva en el tratamiento del COVID-19.³ Aunque la

evidencia no es contundente, se ha generalizado el uso de estos fármacos en varios países. La hidroxiclороquina, cloroquina y azitromicina, prolongan el QT, por lo que existe preocupación sobre la seguridad y el riesgo arritmico de estos fármacos usados como monoterapia o en combinación.⁴ Es importante mencionar que la azitromicina incrementa los niveles plasmáticos de hidroxiclороquina, acentuando así la prolongación del QT.⁵

Si bien, el riesgo de prolongar el QT tras el uso de estos medicamentos es bajo (alrededor del 1%), actualmente la cifra de casos infectados con SARS-Cov-2 a nivel mundial es ya mayor al millón de personas, si todos ellos recibieran estos medicamentos, se esperaría que al menos 10,000 pacientes prolonguen el intervalo QT con el riesgo que esto implica.⁶⁻⁷

VALORACIÓN DEL RIESGO PARA QT PROLONGADO INDUCIDO POR FÁRMACOS Y RIESGO DE ARRITMIAS VENTRICULARES

Tradicionalmente se ha utilizado la prolongación del QT inducida por un fármaco como indicador de riesgo para la aparición de taquicardia ventricular polimórfica. Sin embargo, el riesgo de esta arritmia, no siempre es proporcional a la prolongación de QT y dicha prolongación no siempre viene asociada a riesgo de muerte súbita arritmica.⁸⁻⁹ Varios factores se han visto asociados con aumento de riesgo de taquicardia ventricular polimórfica inducida por fármacos, entre los que destacan: género femenino, cardiopatía estructural, Sd de QT largo congénito, trastornos electrolíticos (hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia), falla renal o hepática y el uso concomitante de otras drogas que prolongan QT.⁴ Se puede maximizar la seguridad de estos fármacos si se monitoriza y optimiza el control sobre estos factores.

El grupo de Giudicessi y colaboradores, elaboraron un protocolo de estratificación de riesgo para pacientes con COVID-19 que sean candidatos a tratamiento con drogas que pueden prolongar el QTc.⁶ Es importante destacar que el objetivo de ese algoritmo, es identificar los pacientes con riesgo de desarrollar arritmias, para tomar medidas de precaución y prevención de las mismas, no es la finalidad de ese algoritmo

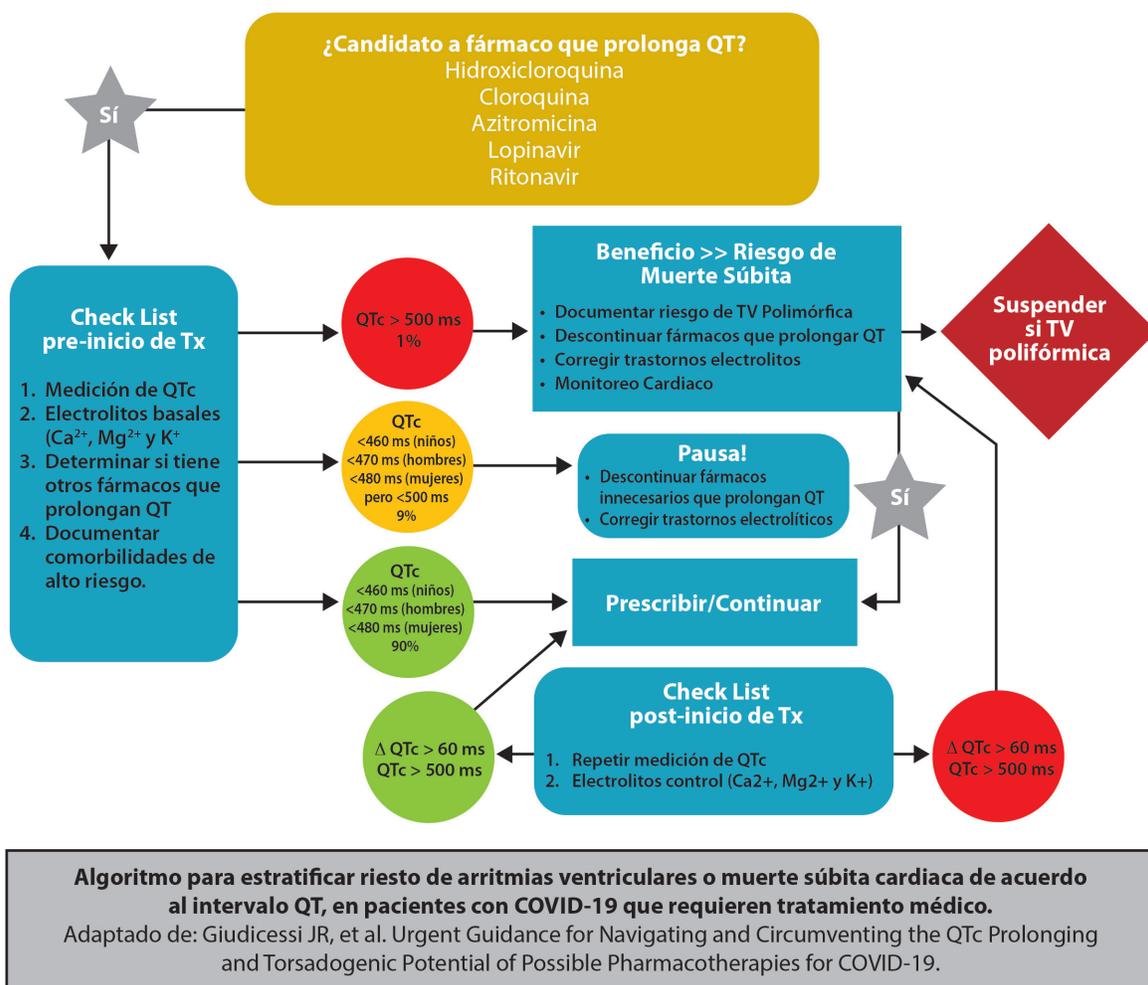
contraindicar estos medicamentos en una población determinada, ya que en todo momento debe prevalecer el criterio médico y la valoración del riesgo-beneficio del fármaco para cada caso en específico. El algoritmo utiliza la medición del QTc basal para estratificar el riesgo de presentar arritmias (Ver Figura 1):

1. Paso 1 - Medición del QTc:

- Idealmente se mide el QT en DII o V5 de un EKG de 12 derivaciones y se corrige para la frecuencia cardiaca mediante fórmula de Bazett o Fredericia.
- De forma alternativa (por el riesgo de contaminación de personal o del equipo) se podría realizar la medición del QTc desde dispositivos móviles o telemetría.
- Una forma rápida de realizar la medición, es comparar el QT con el RR que lo precede, si el QT medido es menor a la mitad del RR previo, se puede inferir que el QTc calculado será siempre < 460 ms.
- En pacientes con QRS ancho de base, se debe corregir el QTc mediante la siguiente fórmula: QTc (ajustado) = $QTc - (QRS - 100 \text{ ms})$

2. Paso 2 - Estratificación de Riesgo según medición del QTc:

- **Riesgo Bajo (Verde):** QTc < 460 ms en niños, QTc < 470 ms en Hombres o < 480 ms en mujeres.
 - Se podría utilizar los fármacos de forma segura (monoterapia o en combinación)
- **Riesgo Moderado (Amarillo):** QTc 460 - 500 ms
 - Sugiere precaución
 - Se podría utilizar monoterapia o combinación de fármacos según valoración de riesgo-beneficio.
 - Vigilar todas las variables que puedan predisponer la aparición de arritmias.
 - Corregir trastornos hidroelectrolíticos
 - Suspender otros fármacos que prolongan QT.
- **Riesgo Alto (Rojo):** QTc > 500 ms
 - Valoración de riesgo-beneficio del fármaco para el caso específico.
 - Únicamente utilizar monoterapia (evitar combinación Hidroxicloroquina + Azitromicina)
 - Optimizar medidas de seguridad y prevención de arritmias.
 - Corregir trastornos hidroelectrolíticos



- Suspender otros fármacos que prolongan QT.
- Mantener monitoreo cardiaco no invasivo

3. Paso 3 – Monitorización y Seguimiento

- Pacientes Bajo Riesgo:
 - Electrocardiograma control a las 48 horas
 - Electrolitos séricos a las 48 horas
- Pacientes Riesgo Moderado:
 - Electrocardiograma control a las 48 y 96 horas.
 - Electrolitos control a las 24 y 96 horas.
- Pacientes de Riesgo Alto:
 - Electrocardiograma control a las 2, 24, 48 y 96 h.
 - Electrolitos control a las 24 y 96 horas (y según juicio médico)

4. Paso 4 – Valoración de continuación del tratamiento:

- Se debe suspender el tratamiento en caso de presentar TV polimórfica o Fibrilación Ventricular
- EKG control con QTc > 500 ms o prolongación del QTc > 60 ms,
 - En pacientes con monoterapia, se debe suspender el fármaco y corregir todas las potenciales causas de prolongación de QT.

CONCLUSIÓN

El comportamiento de la infección originada por el SARS-Cov-2 ha hecho que las recomendaciones de manejo para pacientes con COVID-19 cambien constantemente. Los esfuerzos de la comunidad médica mundial están dirigidos actualmente a controlar la pandemia, y en ocasiones, la severidad del cuadro, hace necesario utilizar fármacos sin el respaldo de evidencia científica de peso. Mientras se acumula la suficiente evidencia que confirme la seguridad de estos fármacos, es necesario el uso juicioso de los mismos y utilizar estrategias que permitan evitar complicaciones asociadas a sus efectos adversos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020.
2. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
3. Guatret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J of Antimi Agents*. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
4. Simpson TF, Kovacs RJ, Steckler EC. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. *Cardiology* 2020. <https://www.acc.org/latest-incardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
5. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int*.2018 Oct 14;2018: 1574806. DOI: 10.1155/2018/1574806
6. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings*. March 25, 2020. [Consultado el 30 de marzo de 2020] [Disponible en https://mayoclinicproceedings.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp_covid19.p df]
7. Cueva A, Neach D, Ortiz W, et al. Protocolo para la prevención de arritmias ventriculares debido al tratamiento de pacientes con COVID-19. Departamento de Electrocardiología. Instituto de Cardiología Ignacio Chávez. Disponible en https://drive.google.com/file/d/1U3t5I0IDPXZksZCGWcyMOjUd5VTAIRH_/view
8. Rock EP, Finkle J, Fingert HJ, et al. Assessing 13 proarrhythmic potential of drugs when optimal studies 14 are infeasible. *Am Heart J*. 2009;157(5):827-836.e1. 15 Medline:19376308 doi:10.1016/j.ahj.2009.02.020 16
9. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. Amiodarone-17 associated proarrhythmic effects: a review with special 18 reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med*. 1994;121(7):529-535. Medline:8067651 1 doi:10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00009

