

# Hidroxicloroquina y azitromicina: riesgo cardiovascular, prolongación de QTc y muerte súbita en el nuevo escenario de la pandemia por COVID-19

## *Hydroxychloroquine and azithromycin: cardiovascular risk, QTc prolongation and sudden death in the new COVID-19 outbreak*

Dr. Luis D. Barja<sup>1</sup> , Dr. Mario Fitz Maurice<sup>2</sup> y Dr. C. Elibet Chávez González<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Jefe de la Unidad de Arritmias, Clínica San Camilo. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Jefe de Electrofisiología, Hospital Nacional Bernardino Rivadavia. Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Servicio de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología, Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 20 de marzo de 2020  
Aceptado: 31 de marzo de 2020

**Palabras clave:** COVID-19, Hidroxicloroquina, Azitromicina, Intervalo QT, Muerte súbita, Riesgo

**Keywords:** COVID-19, Hydroxychloroquine, azithromycin, QT interval, Sudden death, Risk

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

### Abreviaturas

QTc: QT corregido

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

Estos medicamentos son de amplia utilización en colagenopatías, como el lupus eritematoso sistémico, y otras enfermedades autoinmunes, reumáticas, infecciones parasitarias (incluso para tratamientos muy largos) y bacterianas (en el caso de la azitromicina); pero sus efectos adversos ya son ampliamente conocidos<sup>3,4</sup>. La hidroxicloroquina, derivada de la cloroquina, se ha utilizado ampliamente en la malaria con más potencia que esta<sup>5</sup>.

La necesidad de urgencia ante esta pandemia, sumada a la experiencia en el tratamiento con los mencionados fármacos en otras enfermedades virales como el SARS-CoV-2, hacen que muchos países, como Francia, China, Italia<sup>6,7</sup>, entre otros, hayan comenzado a ensayar estos medicamentos con cierto pensamiento científico. El tiempo y la situación hacen que sean utilizados de manera precoz sin estudios aleatorios que restarían tiempo y, que bajo las actuales circunstancias, no tenemos. Incluso se está evaluando la adecuación de sus dosis.

Un reciente trabajo (Marzo/2020) no randomizado y pequeño, de un grupo médico en Marsella, Francia<sup>6</sup>, ha evidenciado la disminución de la carga viral en pacientes portadores del COVID-19 con el uso de cloroquina; sin embargo, hay informes *on line* sobre la existencia de eventos de muerte súbita en estos pacientes durante la pandemia, debido a arritmias ventriculares complejas tipo *torsade de pointes*<sup>5</sup>, desencadenadas por la pre-

✉ LD Barja

Clínica San Camilo. Avenida Ángel  
Gallardo 899 Mahatma Gandhi 572  
CABA, C1405 D.JI. Buenos Aires,  
Argentina.

Correos electrónicos:

ldbarja@gmail.com y

ldbarja@fibertel.com.ar

sencia de QT prolongado. Además, otros informes recientes señalan una alta prevalencia de complicaciones cardíacas asociadas a este virus (daño miocárdico, infarto, *shock* cardiogénico), así como disfunción multiorgánica.

La hidroxocloroquina tiene dos mecanismos de acción fundamentales: 1) evita la replicación viral al alterar el pH de los lisosomas, así como la réplica y liberación del ARN viral, y 2) efecto antiinflamatorio sobre todo alterando el factor de necrosis tumoral, las citoquinas y las linfocinas, entre otras<sup>8</sup>.

### ¿Por qué puede suceder esto?

Cada uno de estos medicamentos por sí solo puede causar prolongación del intervalo QT, sobre todo la cloroquina, la hidroxicloroquina y la azitromicina. Los dos primeros se encuentran en la lista de medicamentos del grupo A, que son los que producen QT largo y *torsade de pointes*, la azitromicina está en el grupo B, con informes aislados de *torsades* y prolongación menos importante del QT corregido (QTc)<sup>9, 10</sup>, al compararla con eritromicina o claritromicina<sup>11</sup>. Si bien hay evidencias de muerte súbita en algunas publicaciones, estos episodios están asociados a factores como: la edad, el sexo y las alteraciones del medio interno<sup>5,12</sup>.

La hidroxicloroquina y la cloroquina tienen efecto directo sobre el QT, al alterar los canales iónicos de potasio (If), y las corrientes de iones de calcio (IcaL). 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<sup>13-15</sup>.

La hidroxicloroquina puede inhibir el canal de potasio KCNH2, codificado en el gen HERG4<sup>16</sup>, mutación genética que también se observa en el síndrome de QT largo tipo 2. Existen casos subclínicos de QT largo (10%, según algunas series) donde la utilización de estos fármacos podría desenmascarar un QT largo grave.

### Factores predisponentes

Por la complejidad de estos pacientes, se deben evaluar sus antecedentes, comorbilidades y la asociación con otros medicamentos potencialmente malignos, antes de utilizar estos fármacos (hidroxicloroquina y azitromicina) que pudieran prolongar el QT.

### ¿Qué se debe evaluar?

- QT largo preexistente

- QT largo subclínico (si se desenmascara durante el seguimiento)
- Bradicardia sinusal
- Sexo femenino
- Mayor de edad
- Miocardiopatía subyacente
- Antecedentes de infarto de miocardio
- Alteraciones del medio interno (hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia)
- Asociación con otros fármacos (algunos de las cuales, en Argentina, pueden ser de venta libre como los antihistamínicos), pero sobre todo antiarrítmicos como amiodarona, quinidina, flecainida, sotalol y propafenona, entre otros<sup>17</sup>.

La FDA (*Food and Drug Administration*) tiene una alerta para la monitorización del intervalo QT en pacientes bajo tratamiento con hidroxicloroquina, especialmente en aquellos en los que se combinan con cualquier otro medicamento que se sabe que prolonga el intervalo QT.

### Intervalo QT

Este intervalo, medido en el electrocardiograma, no tiene –en condiciones normales– dispersión y, por lo tanto, no existe mucha diferencia en los resultados de las mediciones en las distintas derivaciones; pero debido a que en algunas enfermedades se han encontrado dichas dispersiones, se prefiere que sea medido en la derivación D<sub>II</sub>.

Normalmente su valor no debe ser superior, en más o en menos, el 10% del valor que le corresponde según la frecuencia cardíaca. A este valor se lo denomina QT corregido (QTc) y es al que se hace referencia en este artículo. El valor absoluto del

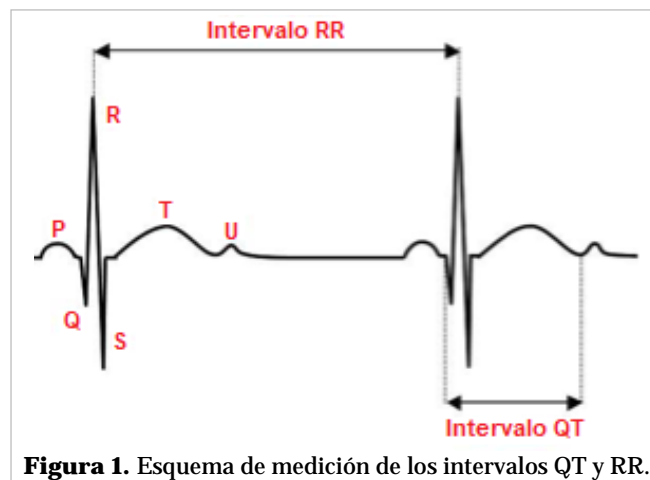


Figura 1. Esquema de medición de los intervalos QT y RR.

intervalo QT no suele usarse, pero es importante conocer que su valor en individuos normales no debe ser superior a 440 ms.

Clínicamente, el significado de un intervalo QT largo es variable, el QTc largo –en este caso– puede ser debido al efecto de cierto tipo de moléculas farmacológicas y pueden, en una variable cantidad de casos, provocar arritmias ventriculares graves.

### ¿Cuándo y cómo se mide el QT?

1. Siempre que se utilicen estos fármacos (hidroxicloroquina y azitromicina).
2. Preferentemente sobre un trazado D<sub>II</sub> largo a su ingreso y diariamente, con medio interno corregido: potasio (> 4 mEq/L) y magnesio (> 2 mEq/L).
3. En presencia de condiciones generales arritmogénicas como: hipoxia, hipovolemia, isquemia miocárdica, acidosis, hipotermia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, o asociación de medicamentos que prolonguen el QT ([www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org))<sup>18</sup>.

### Medición del QT

El intervalo QT y la distancia RR se miden en milisegundos (ms) en un electrocardiograma o ritmo de monitor calibrado a 25 o 50 mm/segundo. La distancia RR es el intervalo entre dos ondas R sucesivas (**Figura 1**) y el QT, el intervalo entre el comienzo del QRS y la finalización de la onda T (no incluye la onda U).

En la **tabla 1** se exponen las fórmulas utilizadas para corregir el intervalo QT según la frecuencia cardíaca. El rango normal del QTc es entre 350-450 ms.

**Tabla 1.** Fórmulas utilizadas para calcular el QT corregido.

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

### Tentativa de algoritmo según la movilización del QT durante el tratamiento

Durante el tratamiento con estos medicamentos se deben seguir las siguientes recomendaciones (que se resumen en la **figura 2**), en dependencia del resultado de la medición del intervalo QT; para ello se deben dividir a los pacientes en dos grupos de acuerdo a la anchura del QRS al inicio del tratamiento.

#### Grupo con QRS angosto < 120 ms

1. QTc < 460 ms: Evaluar, a la segunda dosis del fármaco, si el QT aumenta o no más de 50 ms. Si no aumenta, continuar el tratamiento; si aumenta, reevaluar después de la cuarta dosis de hidroxicloroquina. Si el aumento del QTc es < 50 ms, no requiere más monitoreo del QT; pero si aumenta más de 50 ms, se debe considerar su suspensión.
2. QTc 460-500 mg: *idem* al anterior, y en la 4ta dosis si QTc < 550ms seguir, y si aumenta a > 550 ms, suspender.
3. QTc > 500 mg: no administrar.

#### Grupo con QRS ancho > 120 ms

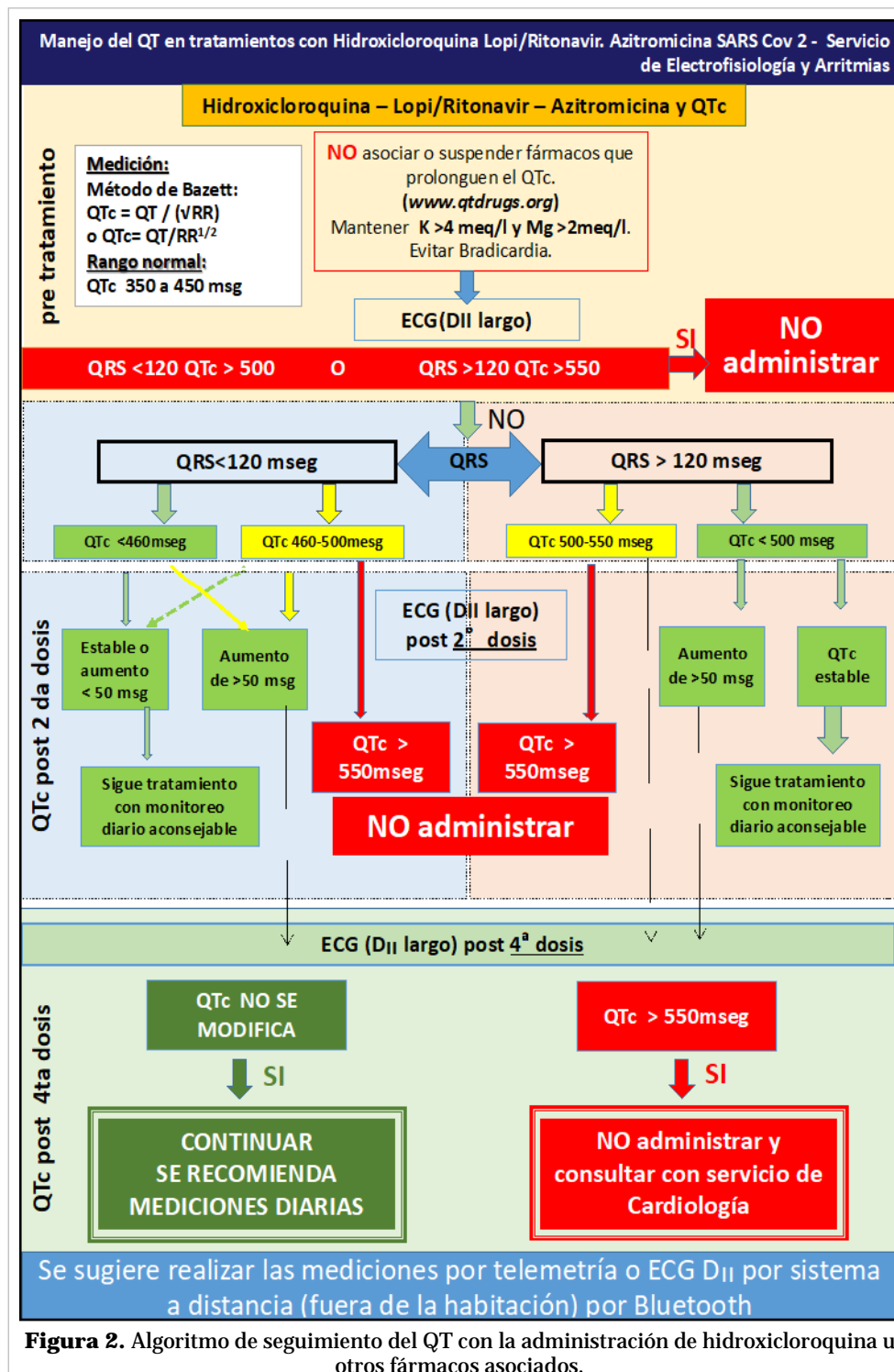
1. QTc < 500ms: evaluar, luego de la segunda dosis, si aumenta o no > 50 ms, si no aumenta se puede continuar el tratamiento. Si aumenta, reevaluar

**Tabla 2.** Medicamentos más comunes asociados a prolongación del intervalo QT. Consultar [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org) y [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org)<sup>9,17,18</sup>.

Antiarrítmicos	Antidepresivos	Antipsicóticos	Antibióticos	Antihistamínicos	Otros
Disopiramida	Amitriptilina	Haloperidol	Eri y azitromicina	Loratadina	Metadona
Procainamida	Desipramina	Fenotiazinas	Pentamidina	Astemizol	Probucol
Quinidina	Imipramina	Citalopram	Cloroquina	Difenhidramina	Droperidol
Dofetilide	Doxepina		Ciprofloxacina	Hidroxicina	Ondansetrón
Dronedarona	Fluoxetina		Fluconazol		
Ibutilide	Sertralina		Levofloxacina		
Sotalol	Venlafaxina		Moxifloxacina		
Amiodarona			Claritromicina		
			Itra y ketoconazol		

posterior a la cuarta dosis de hidroxycloquina: si el QTc es < 50 ms no requiere más monitoreo del QT; pero si aumenta más de 50 ms, se debe considerar su suspensión.

2. QTc 500-550 ms: *idem* al anterior, y en la 4ta dosis si QTc < 550 ms seguir, y si aumenta a > 550 ms, suspender.
3. QTc>550 ms: no administrar.



## Recomendaciones

En síntesis, nuestras recomendaciones son las siguientes:

- No administrar hidroxycloroquina si tiene un QTc de inicio > 550ms.
- Si QTc<500mg, con QRS estrecho, reevaluar en la segunda y cuarta dosis de los medicamentos. En caso de llegar a superar los 550mg: suspender y consultar con Cardiología (ya sea en la segunda o la cuarta toma).
- En caso de que no se prolongue el QTc (valor < 550 ms) se podrá continuar el tratamiento con seguimiento diario del QTc.
- Otra simple opción sería que si el QT se prolonga con cualquier dosis entre 20-25%, a partir de un basal normal, se deberá suspender el tratamiento y consultar con Cardiología. Esto lo deberán definir sus especialistas.
- Discontinuar otros fármacos que prolonguen el QT (**Tabla 2**)<sup>9,17,18</sup>.
- Mantener los niveles séricos de potasio y magnesio por arriba de 4,0 mEq/L y 2,0 mEq/L, respectivamente.
- Evitar la bradicardia.
- Evaluar la posibilidad de marcapasos transitorio con frecuencias cardíacas muy bajas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerios de Sanidad. Documento técnico: Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico [Internet]. Madrid: Gobierno de España [citado 19 Mar 2020]; 2020. Disponible en: [http://www.aeemt.com/web/wp-content/uploads/2020/03/4\\_6026300193912129107.pdf](http://www.aeemt.com/web/wp-content/uploads/2020/03/4_6026300193912129107.pdf)
2. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, *et al.* Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 19 Mar 2020]: En Prensa. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
3. Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(5):286-8.
4. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol* (Phila). 2006;44(2):173-5.
5. 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 Clin Proc* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2020];95: En Prensa. Disponible en: [https://mayoclinicproceedings.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp\\_covid19.pdf](https://mayoclinicproceedings.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp_covid19.pdf)
6. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* [Internet]. 2020 [citado 19 Mar 2020]: En Prensa. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
7. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):722-7.
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2020]: En Prensa. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
9. CredibleMeds.COVID-19 experimental therapies and TdP Risk [Internet]. En Línea 20 Marzo 2020 [citado 20 Mar 20]. Disponible en: <https://crediblemeds.org/blog/covid-19-experimental-therapies-and-tdp-risk/>
10. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2020];2018:1574806. En Prensa. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/1574806>
11. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie*. 2010;65(9):631-40.
12. Howard PA. Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death. *Ann Pharmacother*. 2013;47(11):1547-51.
13. Galán Martínez L, Calderín Pulido AD, Fleites-Vázquez A. Acción inotrópico negativa y prolongación del intervalo QT por azitromicina. *Rev Cuban Cardiol* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2020];23(4). Disponible en: [http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/720/pdf\\_108](http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/720/pdf_108)
14. Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yer-

- malitskaya L, Sidorova T, *et al.* Azithromycin causes a novel proarrhythmic syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2020];10(4):e003560. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003560>
15. 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;17(4):434-40.
  16. Miranda-Aquino T, Pérez-Topete SE, Ortega-Pantoja W, Gómez-Vázquez CA, Meneses-Pérez LG, González-Padilla C, *et al.* Síndrome de QT largo secundario a la interacción entre hidroxiclороquina y amiodarona. *Rev Mex Cardiol.* 2018;29(2): 98-101.
  17. Taira CA, Opezzo JA, Mayer MA, Höcht C. Cardiovascular drugs inducing QT prolongation: facts and evidence. *Curr Drug Saf.* 2010;5(1):65-72.
  18. CredibleMeds. Risk Categories for Drugs that Prolong QT & induce Torsades de Pointes (TdP) [Internet]. Última revisión 19 Marzo 2020 [citado 20 Mar 2020]. Disponible en: <https://crediblemeds.org/new-drug-list/>