

## Hidroxiclороquina y Azitromicina, una estrategia terapéutica con alto riesgo de muerte súbita

Xavier Torres Fonseca M.D<sup>(1,2)</sup>, Oña Ruales Freddy M.D<sup>(3)</sup>, Arregui Costales Roberto M.D<sup>(4)</sup>, Viteri Vela Mario M.D<sup>(1)</sup>.

<sup>1</sup> Cardiólogo Electrofisiólogo – Unidad de Arritmias y Electrofisiología Hospital De Los Valles.

<sup>2</sup> Cardiólogo Electrofisiólogo – Hospital General Enrique Garcés.

<sup>3</sup> Cardiólogo Clínico, Miembro Activo de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología.

<sup>4</sup> Cardiólogo Ecocardiografista – Hospital General Docente de Calderón / Hospital Axxis

Palabras clave: COVID-19; coronavirus; pandemia; azitromicina; hidroxiclороquina; arritmias, muerte súbita.

23 de marzo del 2020.

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) declara la pandemia de COVID-19, hasta el momento no se cuenta con estrategias terapéuticas para frenar la progresión de la enfermedad. Es reconocido que la prevención (aislamiento de contacto/cuarentena) es un pilar fundamental en el control de esta enfermedad(1). Sin embargo, existen múltiples falencias en este accionar, así como, en la cadena epidemiológica de transmisión del virus(2) y más aún, en lo concerniente al tratamiento.

Los países con más experiencia en manejo de casos de coronavirus, han sido a su vez los más afectados. China con 81.603 casos confirmados[Cc]. Italia con 59.138 Cc, España con 28.572 Cc y Francia con 15.821 Cc. En América del Sur, Brasil y Ecuador son los países más afectados.

Hasta el momento, todos los fármacos empleados para su tratamiento se encuentran en fase de prueba. Por lo tanto, no disponemos en la actualidad de ningún estudio clínico de grandes series que demuestre eficacia y seguridad de los varios agentes terapéuticos utilizados.

Entre las diversas opciones de fármacos, se ha planteado el uso de antivirales (lopinavir, ritonavir, darunavir, cobicistat, remdesivir, interferon beta-1B, tocilizumab, oseltamivir, nafamostat), antimaláricos (Cloroquina, hidroxiclороquina), antibióticos (azitromicina) y otros fármacos como análogos de nucleósidos (Ribavirina, Favipiravir, Remdesivir, Galidesivir), inductores de la producción de interferones (interferon A, E, B), disulfiram, nitazoxanida(3). Sin demostrar que las múltiples asociaciones entre ellos, hayan tenido un beneficio consistente; con excepción de la asociación entre Hidroxiclороquina + Azitromicina(4).

Gautret P. y colaboradores, 2020 (4)(en publicación), estudiaron a 36 pacientes con COVID-19 para recibir el tratamiento, los pacientes que rechazaron el tratamiento o presentaban criterios de exclusión ingresaron al grupo control. De esta manera, se asignó 20 pacientes al grupo de intervención y 16 pacientes al grupo control. Es así, que a los pertenecientes al grupo intervención se les administró sulfato de hidroxiclороquina 200 mg, 3 veces al día por 10 días. La edad media fue de 45 años. De los pacientes ingresados al estudio, 16.7% permaneció asintomático, 61% tenía síntomas de vía respiratoria alta y 22.2% tenía síntomas de vía respiratoria baja. De los pacientes con sintomatología de vía respiratoria baja, 100% presentó neumonía confirmada por TAC.

Ahora bien, en 6 pacientes fue necesario añadir azitromicina profiláctica (500 mg el primer día seguido de 250 mg/día, los próximos 4 días), para prevenir la sobre-infección bacteriana y se realizaron controles diarios con electrocardiograma.

Al sexto día post-inclusión, el 100% de los pacientes tratados con la asociación entre hidroxiclороquina y azitromicina estuvieron virológicamente curados en comparación con el 57.1% de pacientes tratados solamente con hidroxiclороquina y el 12.5% de pacientes del grupo control ( $p < 0.001$ ), siendo estos datos estadísticamente significativos. Sin embargo, no reportan los efectos adversos encontrados y sugieren que el *riesgo - beneficio* debe ser evaluado de manera individual, ya que se desconoce el riesgo potencial de *prolongación del QT* con esta asociación.

El 21 de marzo de 2020, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), basándose en el estudio de Gautret, P. y col. (4), publicó en la página web, la recomendación de utilizar hidroxiclороquina y azitromicina para el manejo de las infecciones por COVID-19 (5)

El 23 de marzo de 2020, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España publicó a través de su website el documento técnico "Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico" (6). En el que sugieren el uso de hidroxiclороquina para el tratamiento de la infección de COVID-19 en pacientes con cuadros clínicos Moderados (Hipoxemia y/o dificultad respiratoria moderada) y Graves (Hipoxemia severa, dificultad respiratoria grave, mal aspecto) y que requieren manejo por unidad de cuidados intensivos (UCI). Debido a que las recomendaciones están en continua revisión y que son factibles de ser modificadas. Otros centros Hospitalarios como el Hospital Clínico San Carlos (Madrid) y el Osakidetza-Servicio Vasco de Salud (País Vasco) emplean esquemas con hidroxiclороquina para el manejo de la infección de COVID-19(7,8) en pacientes con:

1. Infección con radiografía normal y comorbilidades (EPOC, enfermedad cardiovascular, Diabetes, Cáncer, Hepatopatía crónica, inmunosupresión) o edad > 60 años.
2. Neumonía no grave (CURB65<2 y SatO<sub>2</sub>>90%).
3. Neumonía Grave.
4. Neumonía grave con rápido empeoramiento clínico, síndrome de distress respiratorio agudo o insuficiencia respiratoria global, descompensación hemodinámica, insuficiencia multi-orgánica, necesidad de ventilación mecánica (o no invasiva).

Mientras que para los pacientes con Infección leve con radiografía normal y sin comorbilidades, el tratamiento debe ser sintomático y mantener vigilancia.

El Ecuador con 532 casos confirmados por la OMS y en aumento, está enfrentando una pandemia sin precedente. A esto se suma la falta de opciones terapéuticas que hayan demostrado, en estudios previos, su efectividad en el tratamiento de dicha patología; el personal médico enfrenta la dura tarea de tomar decisiones sobre ¿Qué esquemas farmacológicos son los más beneficiosos en nuestra población?. Como se mencionó previamente, La combinación de Hidroxiclороquina + Azitromicina es la opción terapéutica más viable, tanto por relación costo - beneficio cuanto por disponibilidad.

La Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) advierte el riesgo de arritmias potencialmente fatales relacionadas con el uso azitromicina, en esquemas de 5 días en sujetos con riesgo de eventos cardiovasculares (9). En cuanto al uso de cloroquina o hidroxiclороquina, la FDA establece que tiene efectos cardiотóxicos (prolongación del QT, arritmias potencialmente letales, bloqueo aurículo-ventricular avanzado, trastornos de la conducción eléctrica y miocardiopatía hipertrófica biventricular). Efectos que pueden ser de naturaleza irreversible, sobre todo con la sobredosis del medicamento y menciona que NO DEBE ASOCIARSE con fármacos que tengan un efecto potencial en la prolongación del intervalo QT (10).

Ante estas recomendaciones, la asociación de estos fármacos tendría un potencial riesgo Pro-arrítmico. Que se desconoce, al no contar con la información sobre los efectos adversos reportados, en cuanto a la prolongación del intervalo QT, su asociación con arritmias ventriculares y muerte súbita; relación que ha sido descrita previamente(11,12).

Por este motivo, previo al inicio del tratamiento con hidroxiclороquina más azitromicina, se recomienda la realización de un electrocardiograma y realizar control diario electrocardiográfico durante el tiempo que dure el tratamiento (4).

En pacientes con antecedente de uso de fármacos antiarrítmicos (Amiodarona; Propafenona, Flecainida, Sotalol), no debe realizarse la administración de ninguno de estos fármacos.

En pacientes que presenten el intervalo QT prolongado (> 450 ms) por causas congénitas, interacción con otros fármacos, arritmias ventriculares documentadas o historia de enfermedad cardiovascular. Se recomienda hospitalización y monitorización. Adicionalmente, se debe evitar de manera general, condiciones de Hipokalemia (potasio sérico bajo), Hipomagnesemia (magnesio sérico bajo). Así como trastornos endócrinos, metabólicos y nutricionales.

Según la información obtenida hasta la actualidad se recomienda que el uso de este esquema debe ser en pacientes con test positivo para COVID-19 y NO de carácter PREVENTIVO O PROFILACTICO, así como tampoco estaría indicado en casos leves .

No debe utilizarse en pacientes con incremento de QT basal y con antecedente de muerte súbita recuperada y que dispongan de un Desfibrilador automático implantable (DAI).

Aunque se han descrito casos de MIOCARDITIS en pacientes con COVID-19 y pese a no ser un hallazgo habitual. Se recomienda la hospitalización en UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS, para el manejo de estos pacientes con sospecha o diagnóstico de esta entidad.

Estas consideraciones deben ser tomadas en cuenta antes de iniciar el tratamiento. Sin embargo, como mencionamos al inicio de este artículo, siempre debe individualizarse cada caso, evaluando el riesgo – beneficio y la decisión del paciente.

#### RECOMENDACIONES:

La asociación de hidroxiclороquina + azitromicina deber ser administrada solo si el paciente tiene un deterioro de su condición clínica, pese al tratamiento con hidroxiclороquina, y NO como primera línea de tratamiento.

El uso de Hidroxiclороquina + azitromicina debe estar a cargo de personal competente y en pacientes que requieran Hospitalización para manejo de infección por COVID-19.

No se recomienda la automedicación, NI USO PROFILÁCTICO. Su uso terapéutico requiere monitoreo cercano por profesionales cualificados con capacidad de reconocer y tratar los efectos cardiotóxicos de esta medicación.

Los pacientes en tratamiento con este esquema deben realizarse un electrocardiograma diario, durante el tiempo de tratamiento. Y se suspenderá o modificará las dosis de los fármacos en pacientes con insuficiencia renal o falla hepática.

El expendio de estos fármacos DEBE realizarse exclusivamente bajo prescripción médica o de uso hospitalario, con la finalidad de evitar el comercio irregular, desabastecimiento y posibles efectos adversos derivados de la automedicación.

Es recomendable que previo y durante el tratamiento exista una evaluación del riesgo cardiovascular, cardiotoxicidad y riesgo de muerte súbita por el especialista.

Los autores de este artículo declaran que no tienen conflictos de interés.

Correspondencia: [arritmias.ec@gmail.com](mailto:arritmias.ec@gmail.com)

Referencias:

- 1.- Tang, B., Xia, F., Tang, S., Bragazzi, N. L., Li, Q., Sun, X., ... & Wu, J. (2020). The effectiveness of quarantine and isolation determine the trend of the COVID-19 epidemics in the final phase of the current outbreak in China. *International Journal of Infectious Diseases*.
- 2.- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... & Xing, X. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*.
- 3.- Echeverría, A (2020). COVID 19 una nueva pandemia. Sociedad Ecuatoriana de Reanimación Cardiopulmonar SERCA. Quito-Ecuador.: [www.serca.org.ec](http://www.serca.org.ec).  
[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwj09zJ2LT0AhWvY98KHAlvAHAQFjAAegQIBBAB&url=https%3A%2F%2Fwww.serca.org.ec%2Fweb%2Fcontent%2F82950%3Funique%3D970cda6bca83eae669af95bad1a9ecb54299105f%26download%3Dtrue&usg=AOvVaw1AJ0Z9ciVNj0HHEw\\_hoc2W](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwj09zJ2LT0AhWvY98KHAlvAHAQFjAAegQIBBAB&url=https%3A%2F%2Fwww.serca.org.ec%2Fweb%2Fcontent%2F82950%3Funique%3D970cda6bca83eae669af95bad1a9ecb54299105f%26download%3Dtrue&usg=AOvVaw1AJ0Z9ciVNj0HHEw_hoc2W)
- 4.- Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- 5.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020): Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients. Atlanta, EU.: Centers for Disease Control and Prevention, Office of the Associate Director for Communications, Division of Public Affairs. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
- 6.- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2020): Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. Madrid, España.: CENTRO DE PUBLICACIONES. [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_tto\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19.pdf)
- 7.- Hospital Clínico San Carlos (2020): MANEJO CLÍNICO Y TERAPÉUTICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR CORONAVIRUS (SARS-CoV-2). Documento adaptado al Hospital Clínico San Carlos, complementario a las recomendaciones de la Comunidad de Madrid. Madrid, España.
- 8.- Fundación de Educación para la Salud (FUNDADEPS) (2020): TRATAMIENTO COVID-19. País Vasco, España.: Osakidetza Servicio Vasco de Salud. <https://fundadeps.org/wp-content/uploads/2020/03/TRATAMIENTO-COVID-19.pdf>
- 9.- U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2013): FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. EU.: Drug Safety Communications. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-azithromycin-zithromax-or-zmax-and-risk-potentially-fatal-heart>
- 10.- U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2017): PLAQUENIL HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE TABLETS, USP. EU.: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/009768s037s045s047lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s047lbl.pdf)
- 11.- Meyer, J. S., Mehdiraz, A., Salem, B. I., Jamry, W. A., Kulikowska, A., & Kulikowski, P. (2003). Sudden arrhythmia death syndrome: importance of the long QT syndrome. *American family physician*, 68(3), 483-488.
- 12.- O’Neal, W. T., Singleton, M. J., Roberts, J. D., Tereshchenko, L. G., Sotoodehnia, N., Chen, L. Y., ... & Soliman, E. Z. (2017). Association between QT-interval components and sudden cardiac death: the ARIC study (atherosclerosis risk in communities). *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 10(10), e005485.