

# **El intervalo QT normal y patológico y su relación con la COVID-19**

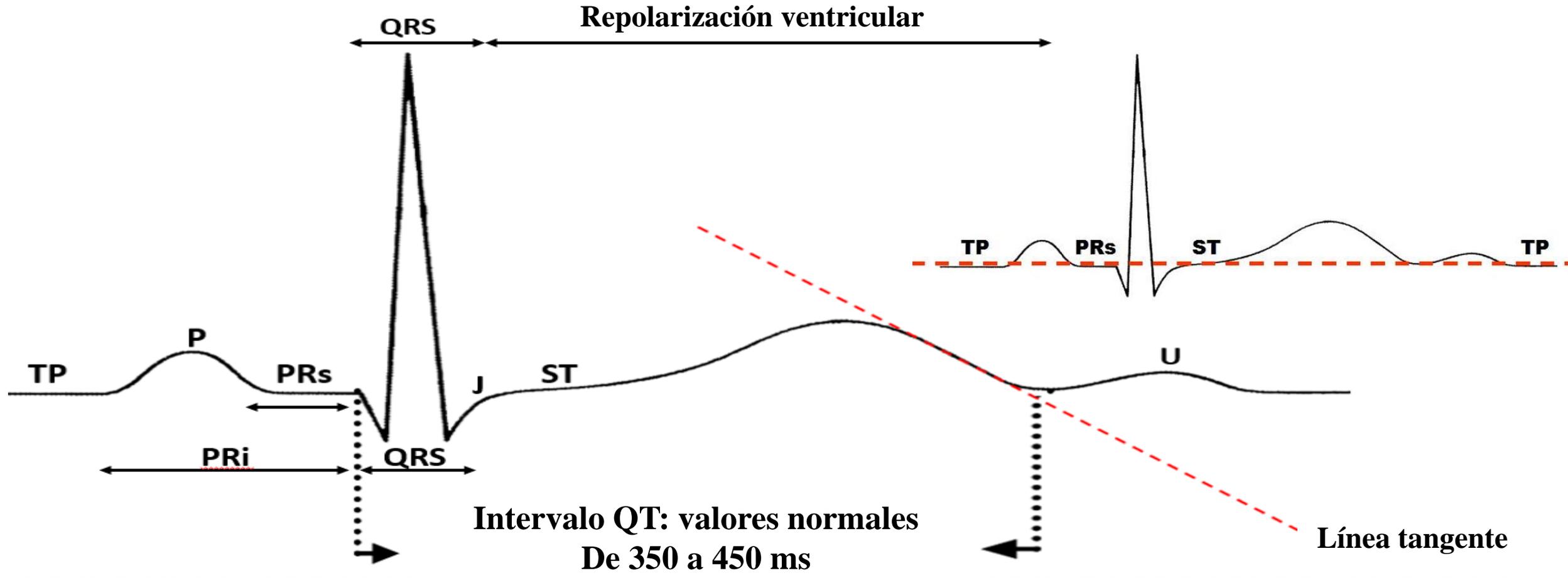
**Andrés Ricardo Pérez-Riera MD PhD**

Laboratório de Metodologia de Pesquisa e Escrita Científica, Centro Universitário Saúde ABC, Santo André, São Paulo, Brazil

El autor no refiere conflictos de intereses en esta presentación

## El intervalo QT o sístole eléctrica ventricular

Concepto: El intervalo QT incluye el intervalo QRS, el segmento ST y la onda T. Es el intervalo existente entre la primera parte reconocible de complejo QRS hasta el punto final reconocible de la onda T (El final de T se define como el retorno de la onda T a la línea de base TP. (esta última puede ser difícil de determinar con precisión). Representa la duración de la sístole eléctrica ventricular (el conjunto de la despolarización(complejo QRS) + la repolarización ventricular(Segmento ST y onda T).



## Métodos de medición del intervalo QT

La duración del intervalo QT depende de la frecuencia cardiaca (FC) la cual es inversamente proporcional, es decir cuanto mayor la FC menor duración del intervalo QT. Por este motivo, la medición de la duración del intervalo QT debe ser corregida (QTc) de acuerdo con la FC. Para tal fin se han utilizado diversos métodos/fórmulas siendo la más usada en los manuscritos científicos la antigua fórmula de Bazett (1920):

**Fórmula de Bazett;**

$$QTc = \frac{QT \text{ medido}}{\sqrt{RR}}$$

Sabemos que esta fórmula no es precisa cuando hay bradicardia o taquicardia. Tiende a proporcionar un QTc inapropiadamente corto a FCs lentas y un QTc inapropiadamente largo a FCs más rápidas.

Muchos electrocardiógrafos ya hacen automáticamente las mediciones de los segmentos y ondas del ECG automáticamente, y algunos incluso dan el QT y el QTc. Este sigue siendo calculado por algunas de las fórmulas.

<b>Valores normales (usando la fórmula de Bazett)</b>	<b>350 a 440 ms or 446 + - 15%</b>
<b>Intervalo QT / QTc Corto</b>	<b>&lt; 330 ms</b>
<b>Intervalo QT / QTc Largo</b>	<b>&gt; 450 ms</b>

2. Hodges: La ecuación de Hodges es relativamente insensible a las variaciones de la FC y se puede adoptarse cuando la FC es <60lpm o >90 lpm.

	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
<b>QTc muy largos</b>	<b><math>\geq 470</math> ms</b>	<b><math>\geq 480</math> ms</b>
<b>Intervalo QT largo</b>	<b>450 ms a 470 ms</b>	<b>460 a 480 ms</b>
<b>Interval QT Normal</b>	<b>360 ms a 390 ms</b>	<b>370 ms a 400 ms</b>
<b>SQTC congénito</b>	<b>&lt; 330 ms</b>	<b>&lt; 340 ms</b>

Determinar QT corregido

FC entre 60 y 90 lpm

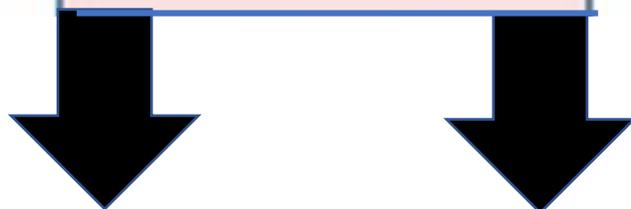
FC < 60 o > 110 lpm

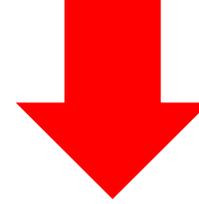
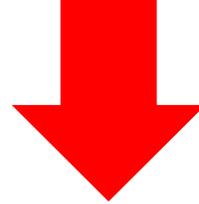
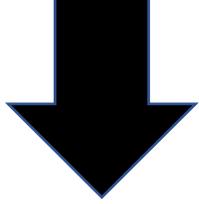
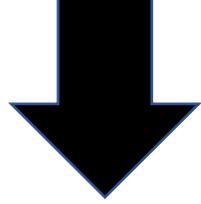
Fórmula de Bazett

Fórmula de Hodges/  
Framingham

QTc  
< 0,34 s

QTc  
> 0,45 s: Hombres  
> 0,47 s: Mujeres



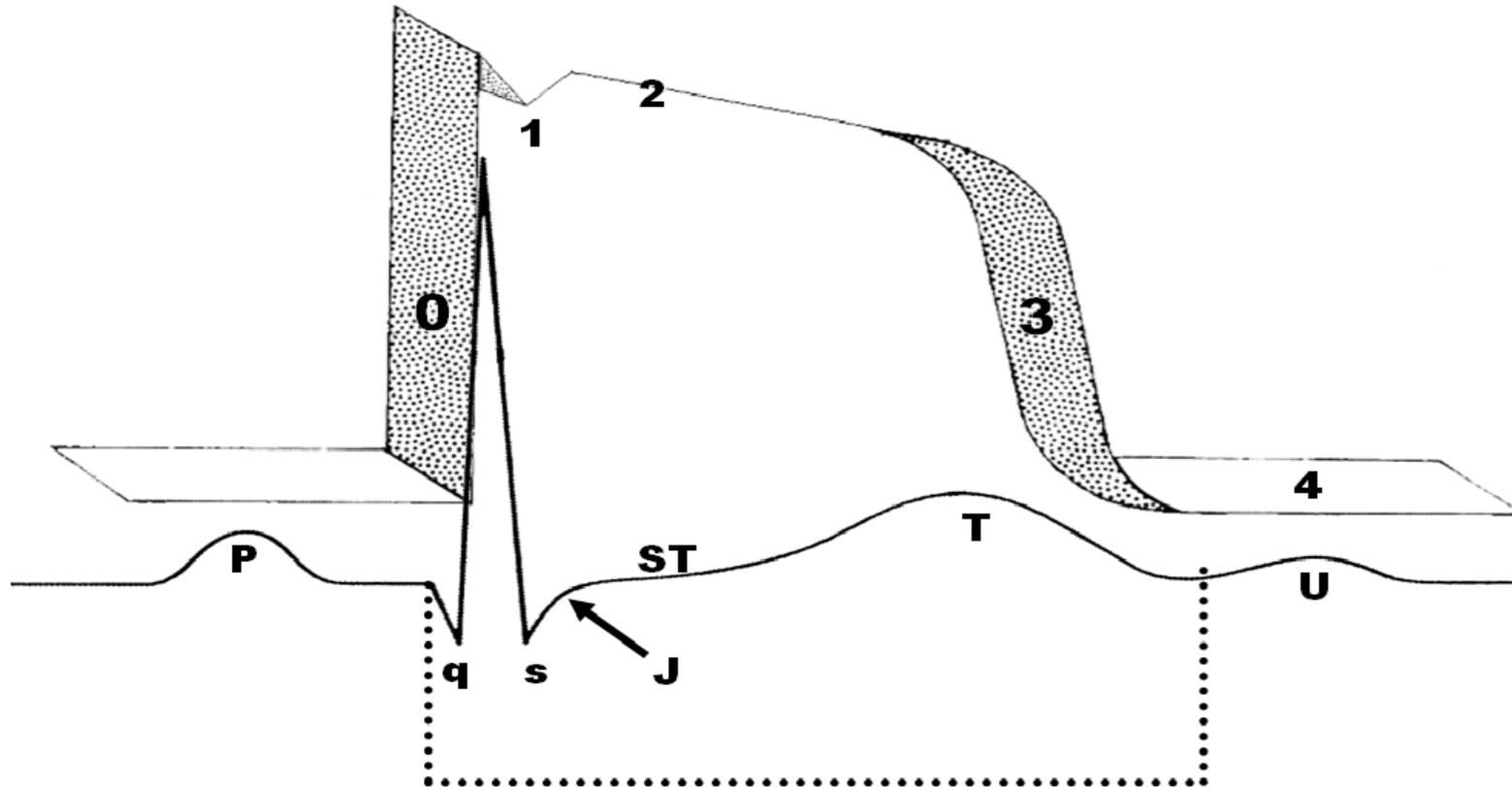


**SQTC congénito**

**SQTC adquirido**

**SQTL congénito**

**SQTL adquirido**



**Intervalo QT o systole eléctrica**

**Valores normales: 350 a 440 ms o  $446 \pm 15\%$**

**<330 ms: QT corto**

**>450 ms: QT largo**

## SQTC Congénito Genética

SQTC es una canalopatía rara “huérfana” con un patrón de herencia heterogéneo, autosómico dominante o esporádico y de alta penetrancia. Hasta el presente momento, se han identificado mutaciones en seis genes

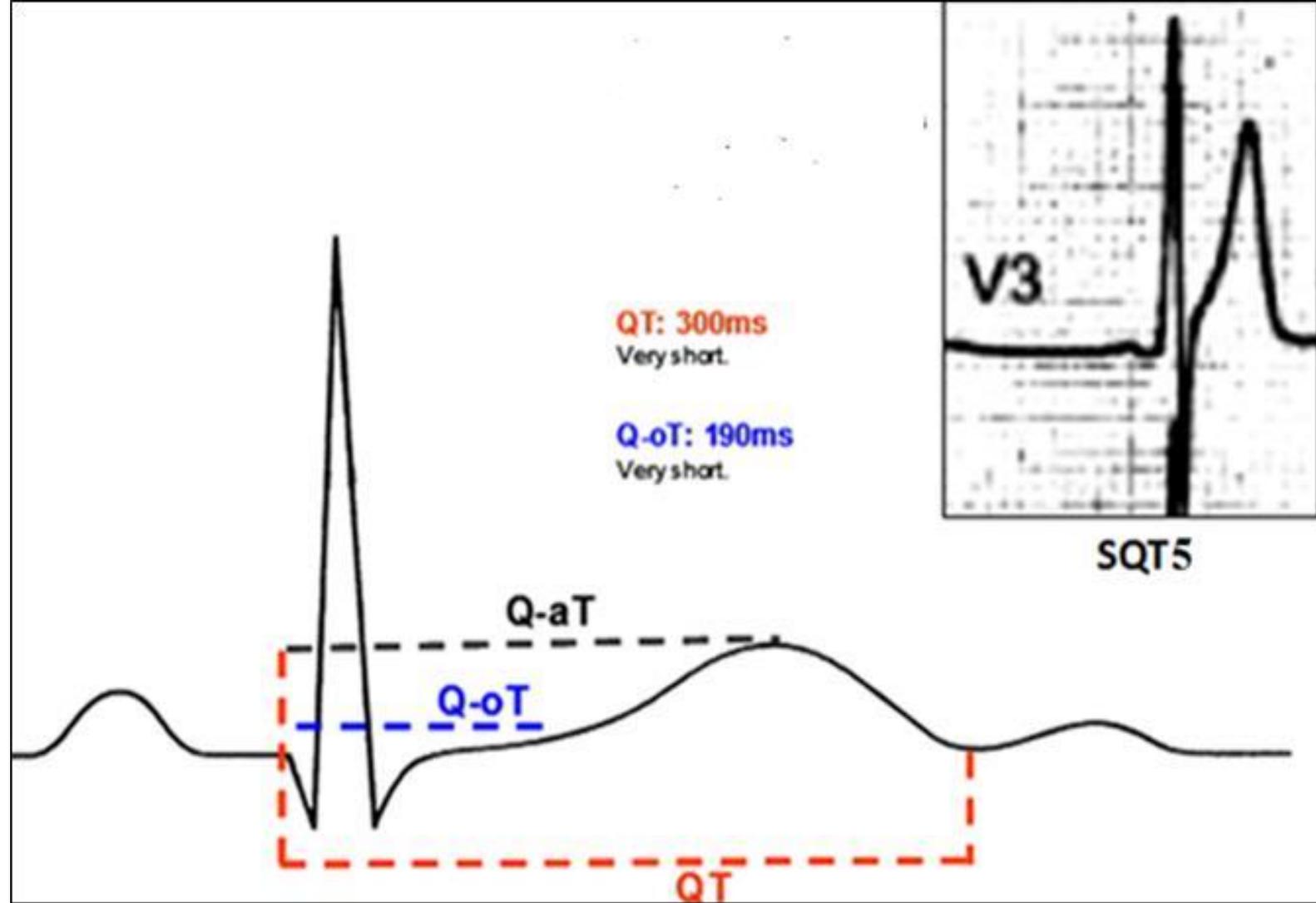
Tipo	OMIM	Duración del QT	Gen
<b>SQT 1</b>	609620	<b>260-280 ms</b>	KCNH2 o hERG, codifica el canal de Kv11.1 responsable por el canal de K <sup>+</sup> rectificador rápido. (↑) ( <a href="#">Brugada, Hong et al. 2004</a> )
<b>SQT 2</b>	609621	<b>290 ms</b>	KCNQ1. Codifica el canal de K <sup>+</sup> lento I <sub>Ks</sub> responsable de la corriente de K <sup>+</sup> rectificadora retardada. (↑) ( <a href="#">Bellock 2004</a> )
<b>SQT 3</b>	609622	<b>315-320 ms</b>	KCNJ2. Codifica el canal de K <sup>+</sup> Kir2.1 responsable de la corriente de K <sup>+</sup> rectificadora interna IK1 ( <a href="#">Priori SG 2005</a> )
<b>SQT 4</b>	114205	<b>331-370 ms</b>	CACNA1C. Codifica la subunidad α del canal de Ca <sup>++</sup> tipo L que transporta I <sub>Ca</sub> (L) ( <a href="#">Antzelevitch, Pollevick et al. 2007</a> )
<b>SQT 5</b>	114204	<b>346-360 ms</b>	CACNB2b (I <sub>Ca</sub> <sup>2+</sup> ) Ocasiona una pérdida de función del canal de I <sub>Ca</sub> <sup>2+</sup> (↓) “loss-of-function” ( <a href="#">Antzelevitch, Pollevick et al. 2007</a> )
<b>SQT 6</b>	114204	<b>329 ms</b>	SLC4A3 Codifica la proteína de intercambio aniónico de membrana de cloruro Cl <sup>-</sup> /bicarbonato HCO <sub>3</sub> <sup>=</sup> ( <a href="#">Templin, Ghadri et al. 2011</a> )

SQT Variant	QTc duration	Gene símbolo y efecto	Autor
<b>SQT 4</b>	331-370ms	CACNA1C	(Antzelevitch, Pollevick et al. 2007).
<b>SQT 5</b>	346-360 ms	CACNB2b (I <sub>Ca</sub> ) loss-of-function	(Antzelevitch, Pollevick et al. 2007).

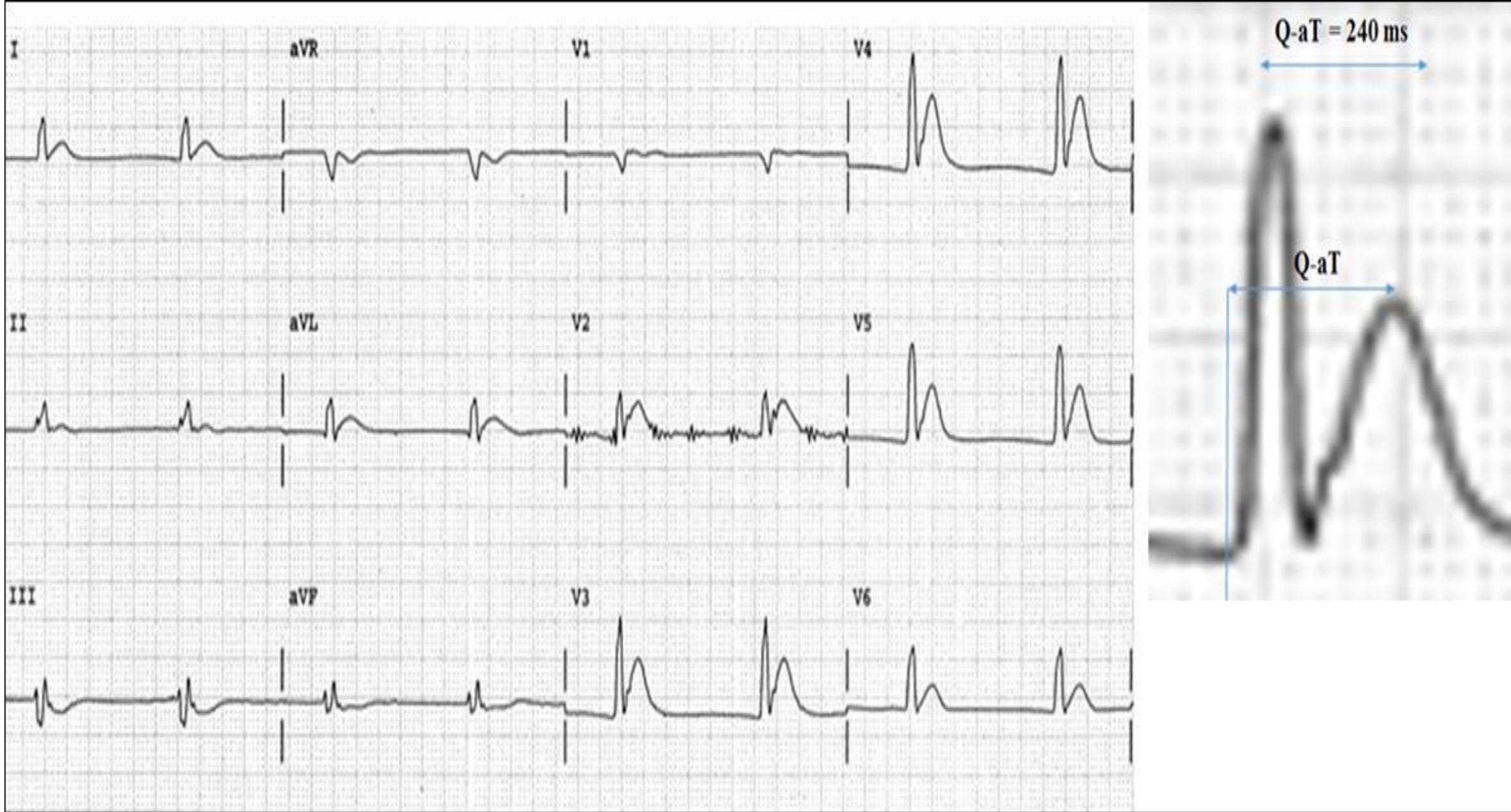
### L-type calcium channel (LTCC) mutations/Mutaciones del canal de calcio tipo L (LTCC)

Se han asociado con el síndrome de BrS, el síndrome de QT corto y el síndrome de Timothy (LQT8). Las mutaciones en los LTCC se detectan en un alto porcentaje de probandos con síndromes de onda J asociados con arritmias cardíacas hereditarias, lo que sugiere que la detección genética de los genes de Ca (v) puede ser una valiosa herramienta de diagnóstico para identificar a las personas en riesgo. CACNA2D1 es un nuevo gen de susceptibilidad de BrS y CACNA1C, CACNB2 y CACNA2D1 son posibles nuevos genes de susceptibilidad de ERS (Burashnikov, Pfeiffer et al.2010). Las mutaciones con pérdida de función en el gen de canal de calcio de tipo L cardíaco I<sub>Ca</sub> por una mutación genética en CACNB2b o CACNA1C pueden provocar el BrS y un intervalo QT más corto de lo normal o un fenotipo BrS infantil sin intervalo QT porque Está acompañado por otra mutación genética que conduce a una pérdida de función en IK. Las mutaciones de los canales de calcio son SQT4; SQT5 y SQT6 a menudo producen un fenotipo combinado de SQTs / síndrome de Brugada. El fenotipo del BrS y los antecedentes familiares de MCS se asociaron con QTc ≤ 360 ms (Antzelevitch, Pollevick et al. 2007). En estos tres casos, se identificó una mutación en genes que codifican las subunidades α1 o β2b del canal de calcio tipo L cardíaco y específicamente una mutación en CACNB2b (S481L) y dos mutaciones en CACNA1C (A39V y G490R). Para determinar la contribución de cada mutación al fenotipo clínico, cada una de las mutaciones WT y CACNA1C y CACNB2b mutadas se expresaron en células CHO. Los resultados de los experimentos de patch-clamp indican que todas las mutaciones causan una pérdida importante de función en la actividad del canal de calcio. El QTc observado en estos tres casos y en los miembros de la familia afectados osciló entre 330 y 370 ms, un QTc más largo que el observado en otras familias SQTs. En consecuencia, parece prematuro considerar CACNB2b y CACNA1C como genes SQTs, pero probablemente sea más apropiado definir lo que Antzelevitch et al (Antzelevitch, Pollevick et al. 2007), observaron como una nueva entidad clínica, caracterizada por fenotipos superpuestos. La mutación en las variantes patogénicas de CACNA1C se ha asociado con el síndrome de Timothy (LQT8), un nuevo trastorno caracterizado por una disfunción multiorgánica que incluye arritmias letales, deformidad de dedos de manos y pies, cardiopatía congénita, deficiencia inmunológica, hipoglucemia intermitente, anomalías cognitivas y autismo. En todos los casos, el síndrome de Timothy es el resultado de la mutación G406R idéntica de novo Ca (V) 1.2. Ca (V) 1.2 se expresa en todos los tejidos afectados (Splawski, Timothy et al. 2004).

SQT4: Símbolo del gen: CACNB2b (I<sub>Ca</sub>) Nombre del gen: Canal de calcio dependiente del voltaje, subunidad beta 2 / (Antzelevitch, Pollevick et al. 2007).



Mutaciones de sentido erróneo (missense) en CACNA1C (A39V y G490R) y CACNB2 (S481L) que codifican las subunidades alfa1 y beta2b del canal de calcio de tipo L. Observamos que estas mutaciones tienen un intervalo Q-aT extremadamente corto (240 ms) y un segmento ST ausente, por lo que el genotipo tiene un fenotipo "hipercalcémico" porque los valores Q-aT <270 ms son típicos de la hipercalcemia grave.



ECG de 12 derivaciones de un paciente con hipercalcemia severa que muestra un marcado acortamiento del intervalo QT ( $QT_c = 260\text{ms}$ ) y valores  $Q\text{-aT} < 270\text{ms}$  (Antzelevitch, Pollevick et al. 2007).

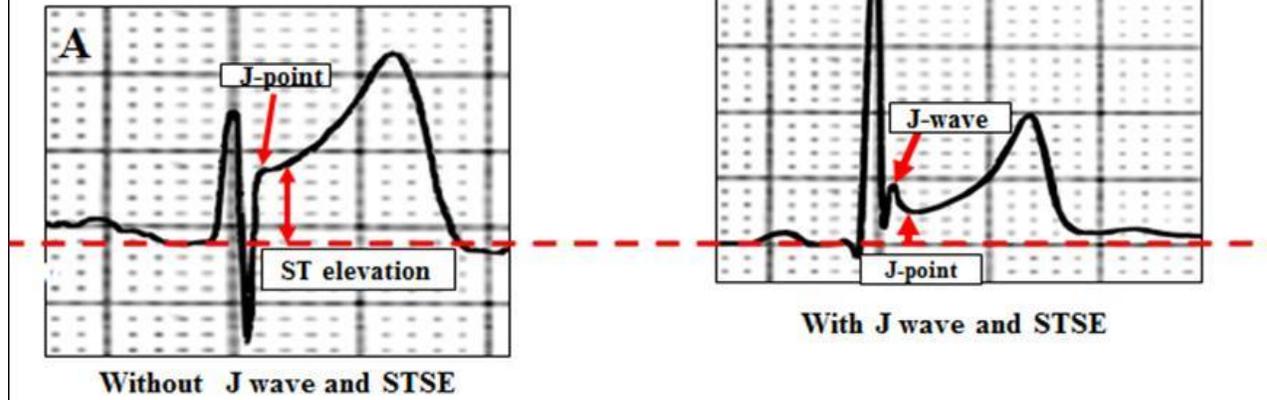
## Intervalo QT corto en otras canalopatías

- **Fibrilación ventricular idiopática:** los valores de QTc "cortos" se observan comúnmente en pacientes varones con FV idiopática. Sin embargo, los valores de QTc "cortos" no son raros entre los adultos sanos, especialmente a frecuencias cardíacas lentas. Viskin et al (Viskin, Zeltser et al. 2004) demostraron que los pacientes varones con fibrilación ventricular idiopática tenían intervalos QT más cortos ( $371 \pm 22$  ms) y sugirieron valores de corte específicos de género (intervalo QTc de 360 ms para hombres; intervalo QTc de 370 ms para mujeres) por un breve intervalo QT.

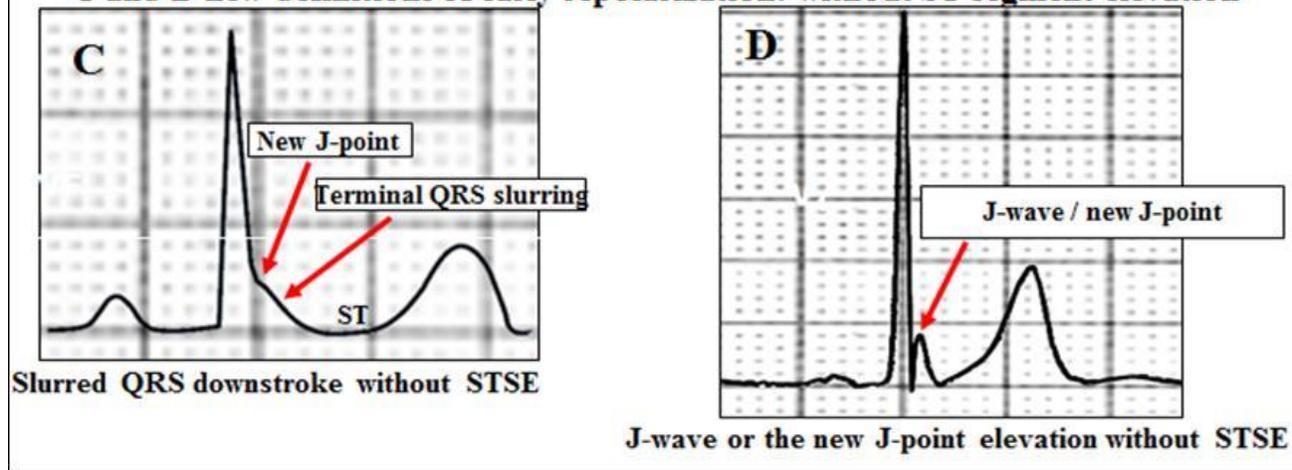
- **Síndrome de Brugada tipo 3:** es causado por una mutación heterocigota en el gen que codifica la subunidad alfa-1C del canal de calcio dependiente de voltaje de tipo L (CACNA1C; 114205) en el cromosoma 12p13. Antzelevitch et al (Antzelevitch, Pollevick et al. 2007) informaron dos probandos con síndrome de Brugada que también tenían los intervalos QT más cortos. Uno era un hombre de ascendencia turca de 41 años que presentaba FA y un QTc de 346 ms. La administración de ajmalina condujo a una mayor elevación de los segmentos ST en derivaciones precordiales derechas y TV monomórfica. La paciente tenía un hermano que murió de paro cardíaco a los 45 años de edad, y dos hijas con intervalos cortos de QTc (360 y 373 ms, respectivamente). El otro proband fue un hombre de ascendencia europea de 44 años que tenía elevación del segmento ST en V1, elevación del segmento ST en silla de montar en V2, una onda J prominente en III y un QTc corto de 360 ms. También le diagnosticaron distrofia muscular facioescapulohumeral. Su madre tuvo 2 episodios sincopales a los 48 años que resultaron en SCD; su padre, 2 hermanos y 3 niños rechazaron el examen pero, según los informes, no exhibieron el fenotipo de Brugada.

- **Síndrome de repolarización temprana:** Clásicamente, la repolarización temprana (ER), definida como una elevación de la unión QRS-ST (punto J) de al menos 1.0 mm (0.1 mV) desde la línea de base en el cable inferior o lateral, se manifiesta como un deslizamiento QRS o muesca, es un hallazgo común en el ECG que generalmente se considera benigno pero puede estar asociado con FV en algunos pacientes. Se debe prestar especial atención a los pacientes con ER y elevaciones del punto J > 2.0 mm, particularmente en pacientes con arritmias inexplicables o antecedentes familiares de MSC inexplicables. Los pacientes con ER tenían más probabilidades de ser hombres, de haber experimentado síntomas durante el sueño y de tener un intervalo QTc más corto que aquellos sin ER. Hoy en día no es necesaria la presencia de elevación del segmento ST para el diagnóstico de ER (Pérez, Friday et al. 2012).

**A and B classic definition of early repolarization: with ST segment elevation**



**C and D new definitions of early repolarization: without ST segment elevation**



Definición clásica A y B de ER siempre con elevación del segmento ST

A) ER con solo elevación del segmento ST.

B) ER con elevación del segmento ST y punto J al final de la onda J.

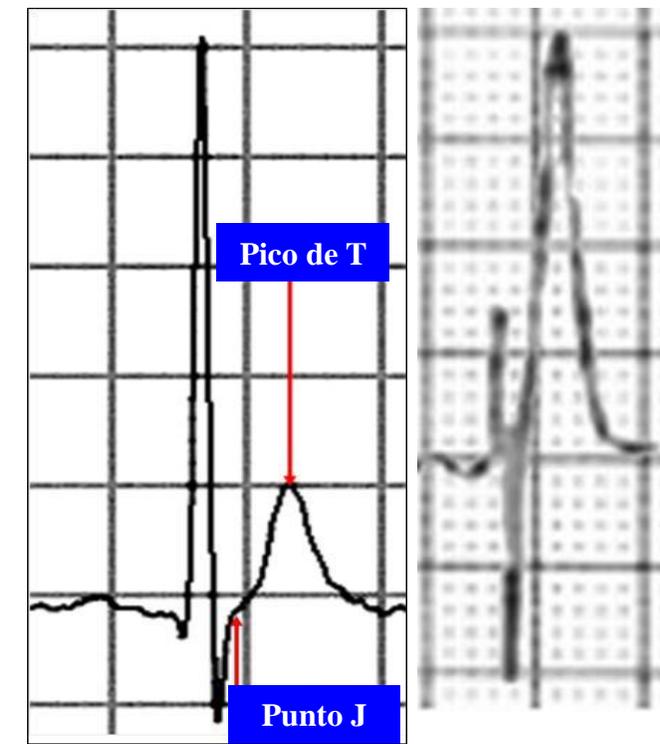
C y D Nuevo concepto de ER sin elevación del segmento ST

A) Elevación del punto J y aleteo QRS terminal sin elevación del segmento ST.

B) Onda J sin elevación del segmento ST.

## Características principales del SQTC congénito son:

- I. Entidad clínico-electrocardiográfica familiar
- II. Herencia autosómica dominante o esporádica, y genéticamente heterogénea
- III. Antecedentes familiares en parientes de primer o segundo grado positivos de muerte súbita cardíaca
- IV. Frecuente depresión del segmento PR
- V. Intervalos QT y QTc muy cortos, constantes y uniformes (intervalo QTc  $\leq 330$  ms)
- VI. Frecuente patrón de repolarización precoz
- VII. Segmento ST de duración mínima o ausente
- VIII. Signo “ minus-plus” T-wave sign (**Pérez-Riera 2005**)
- IX. Frecuentes onda T altas y de base estrecha “ pseudo-hiperkalémicas”
- X. Intervalo punto J pico de -T corto  $< 120$  ms
- XI. Síncope inexplicado, muerte súbita, mareos y alta tendencia a la aparición de episodios de fibrilación auricular paroxísticas (FA)
- XII. Adaptación reducida del intervalo QT durante las frecuencias cardíacas tanto crecientes cuanto desaceleradas
- XIII. Periodos refractarios auricular y ventricular cortos En los estudios de electrofisiología (EPS) se observaron periodos refractarios cortos tanto atrial cuanto ventricular y tendencia a FA y FV inducibles.
- XIV. Ausencia de cardiopatía estructural(Autopsia no molecular negativa)

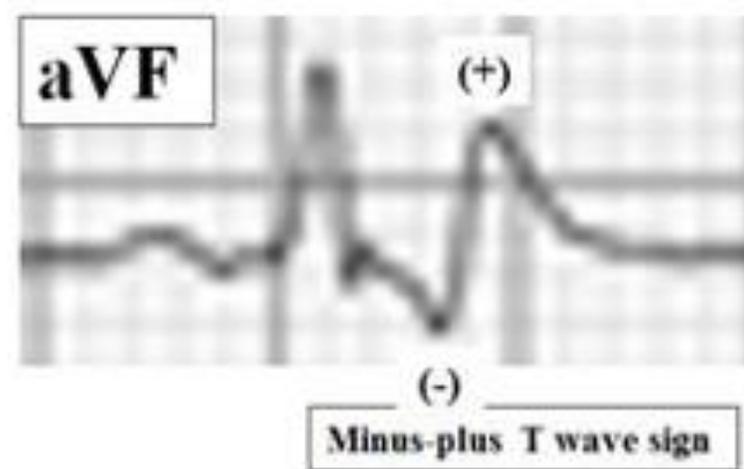
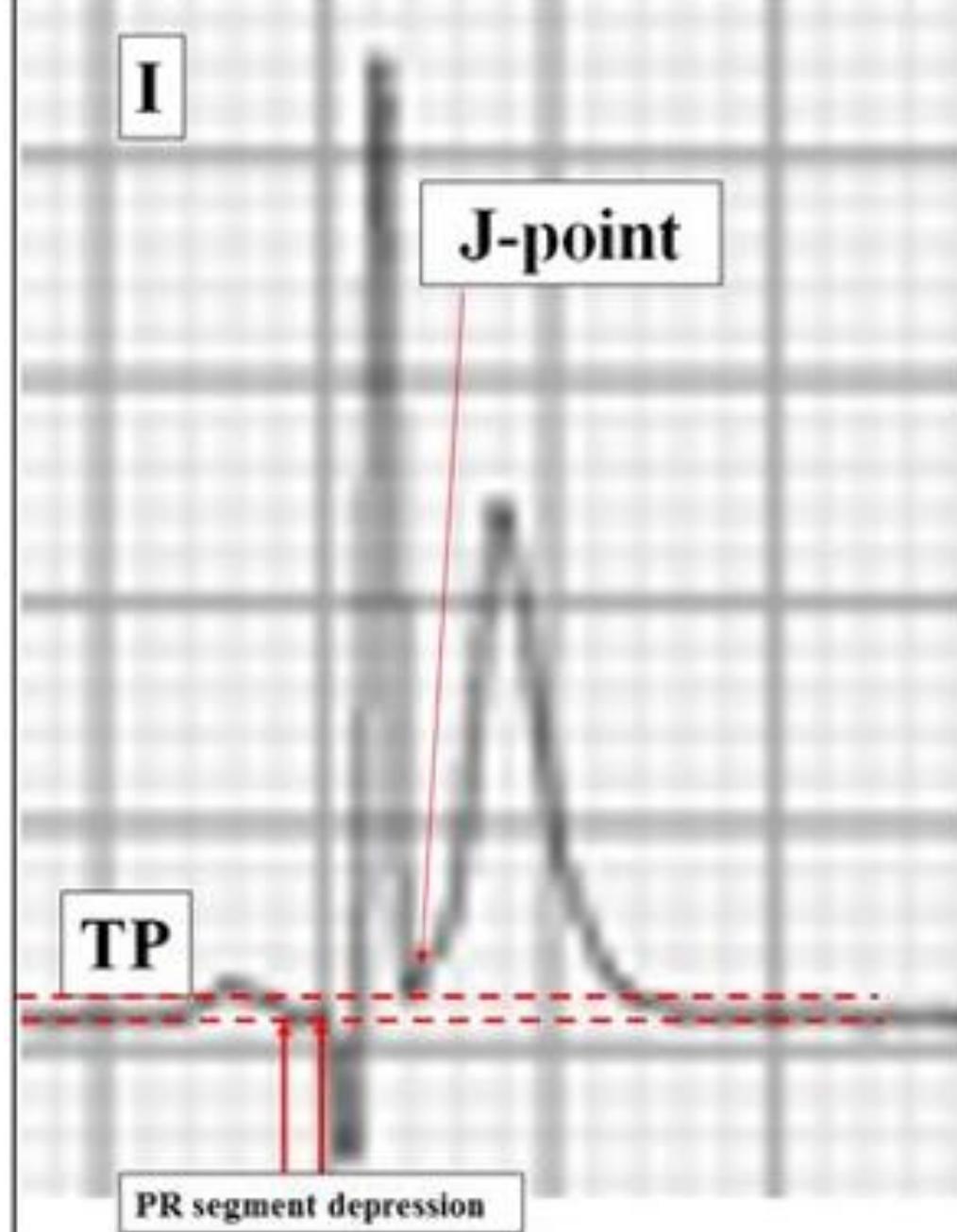


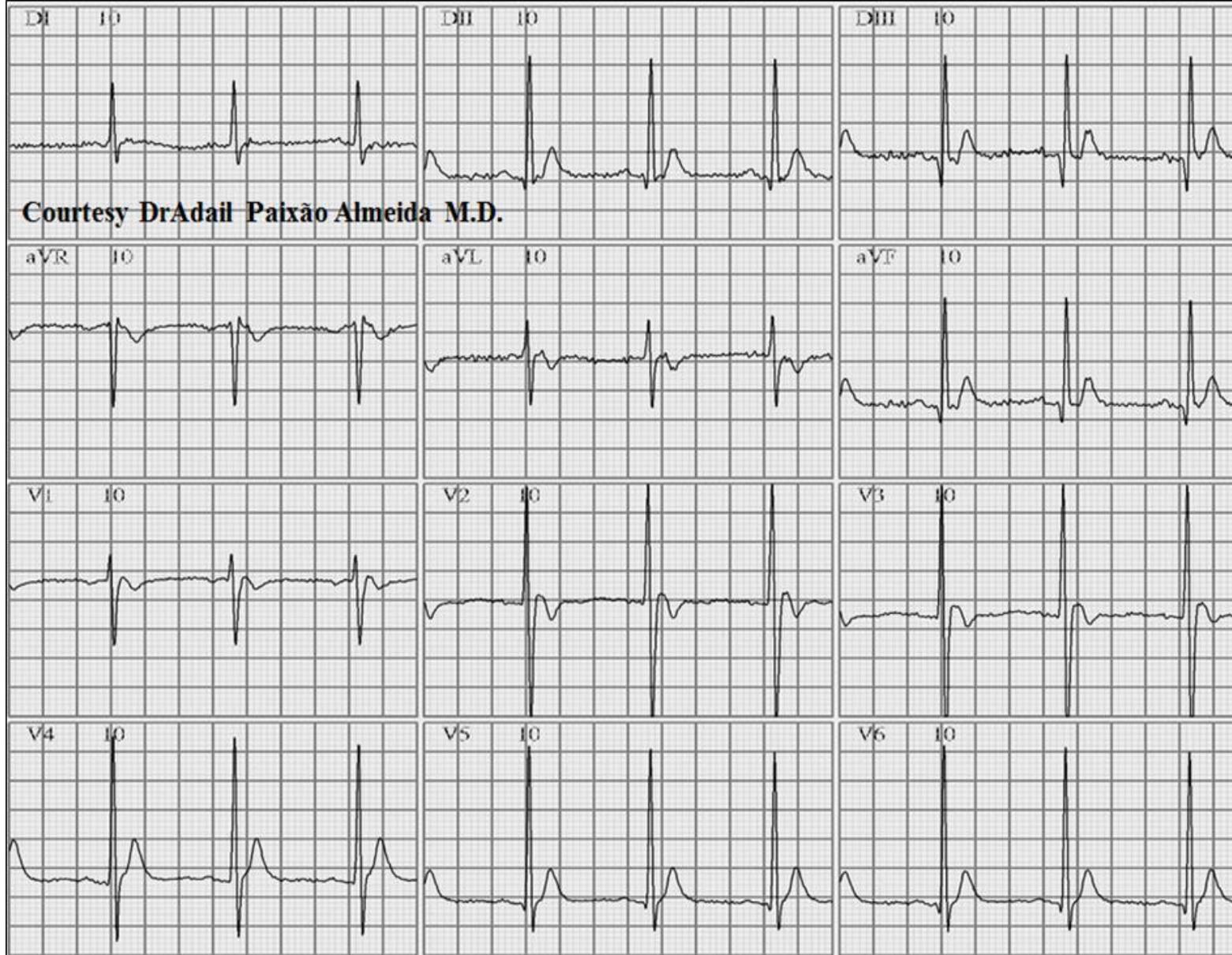
## Positive-negative T wave or “minus-plus T wave sign”



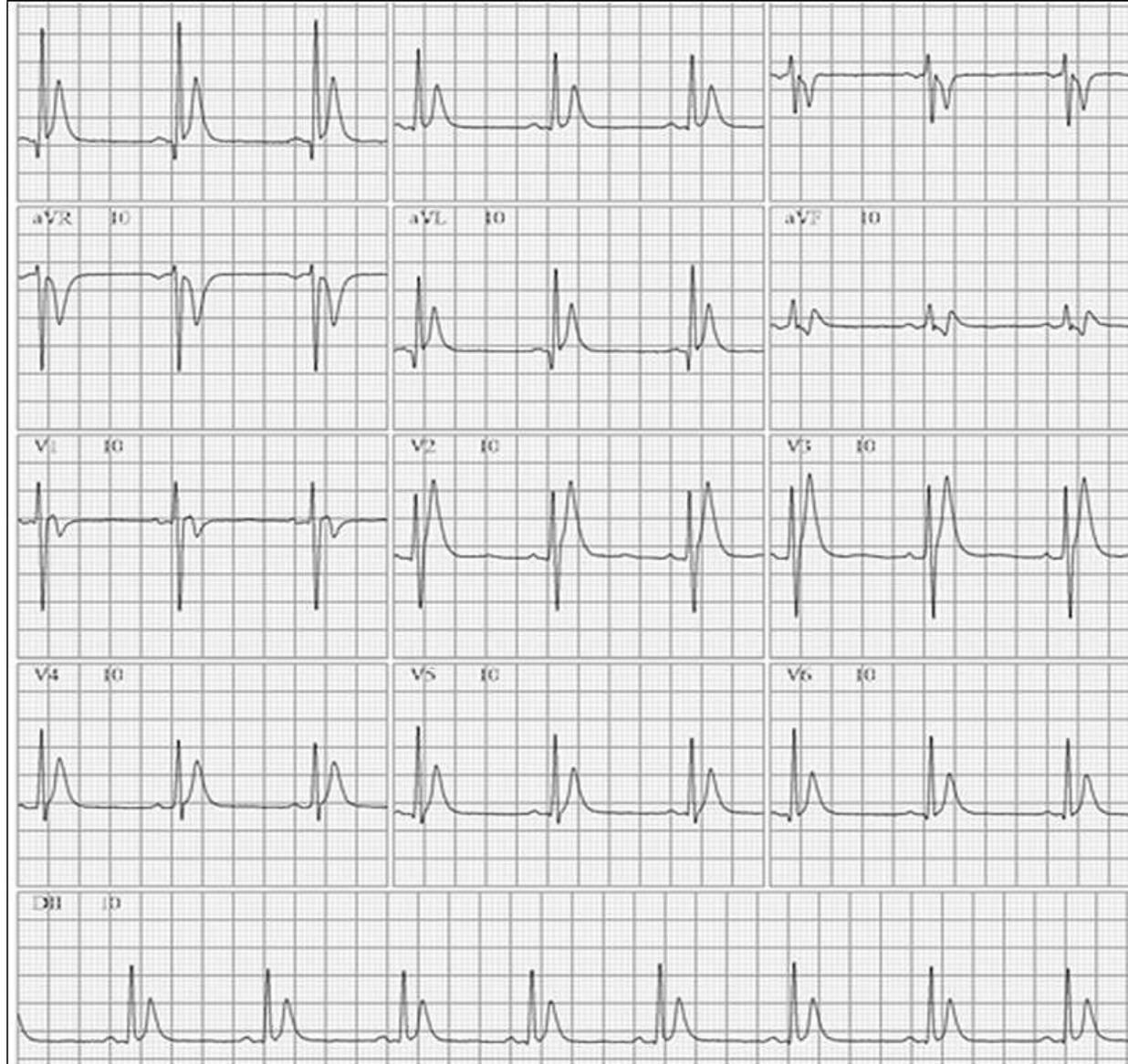
**Clinical diagnosis:** Congenital short QT syndrome Brazilian family proband.

**ECG diagnosis:** Sinus rhythm, HR = 68 bpm; P wave: ;  $\hat{S}AP + 32^\circ$ , PR interval duration: 120 ms, PR segment depression (>0.5 mm) in II and V5, absence of ST segment, positive-negative T wave or “minus-plus T wave sign”(echa azul) f in aVF, and QT = 280 ms; QTc = 295 ms.



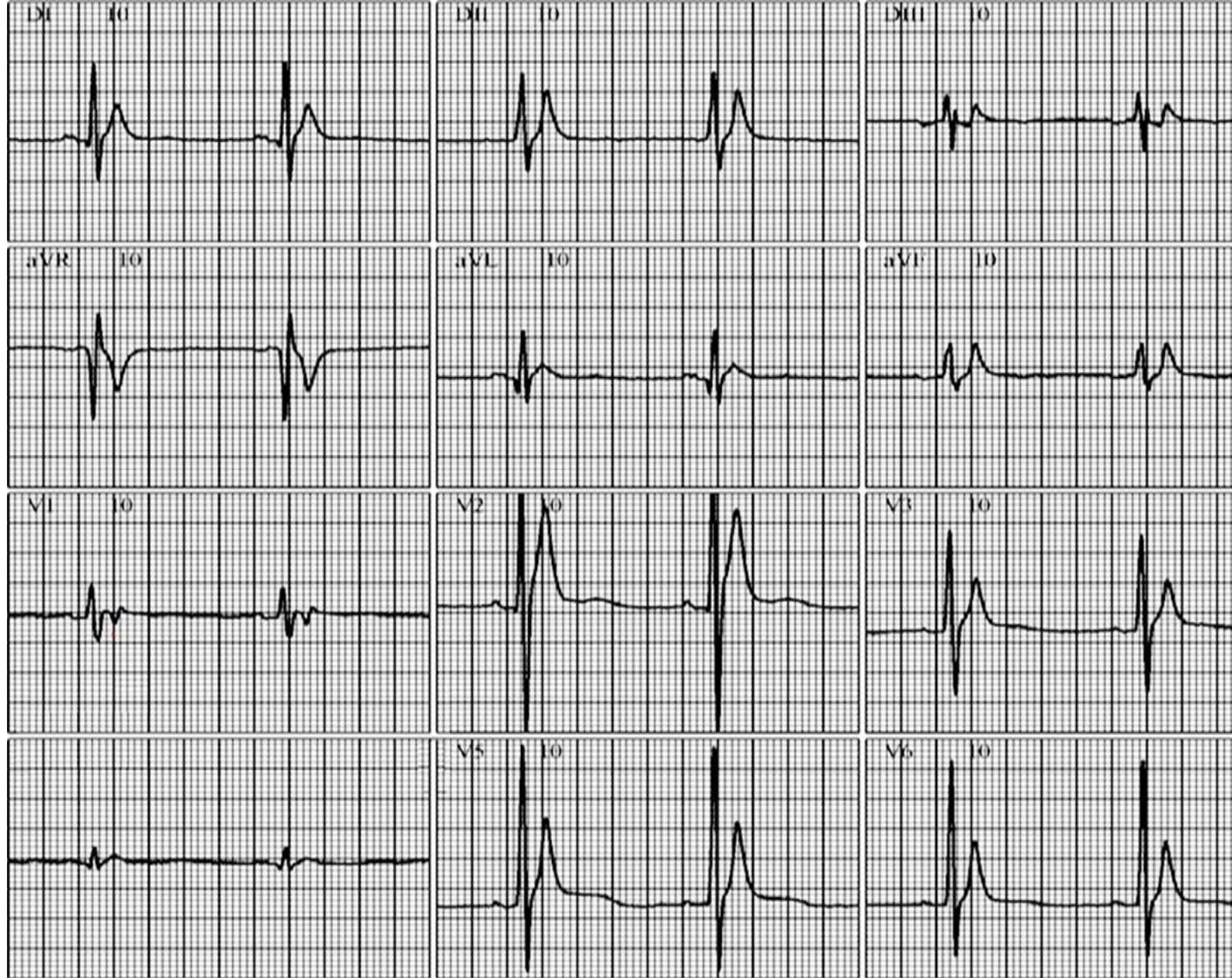


**Diagnóstico de ECG: ritmo sinusal, frecuencia cardíaca (FC) = 83 lpm; SÂP + 60°, duración del intervalo PR: 120 ms, duración QRS: 60 ms. SÂQRS: + 65° y a la izquierda, segmento ST con duración mínima, SÂT + 63° y hacia atrás. QT = 220 ms; QTc = 353 ms (probando).**

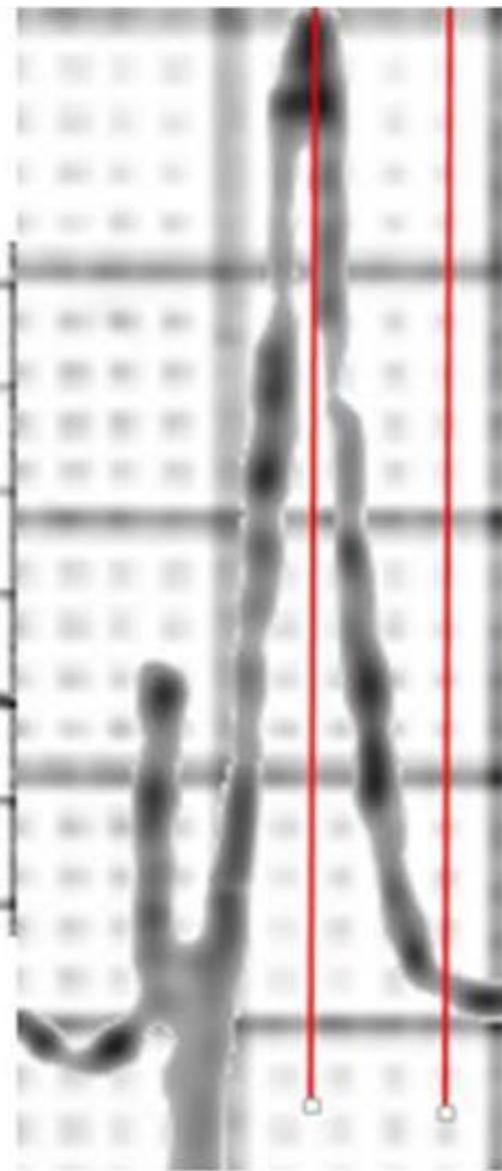


**Diagnóstico clínico:** síndrome QT corto congénito con mutación en Caveolin-3 (SQT7). No publicada

**Diagnóstico de ECG:** ritmo sinusal, FC = 68 lpm; Onda P:  $\hat{S}AP + 32^\circ$ , duración del intervalo PR: 120 ms, depresión del segmento PR ( $> 0.5$  mm) en II y V5, ausencia de segmento ST, onda T positiva-negativa o "signo de onda T minus-plus" en aVF, e intervalo QT/QTc = 280/295 ms.

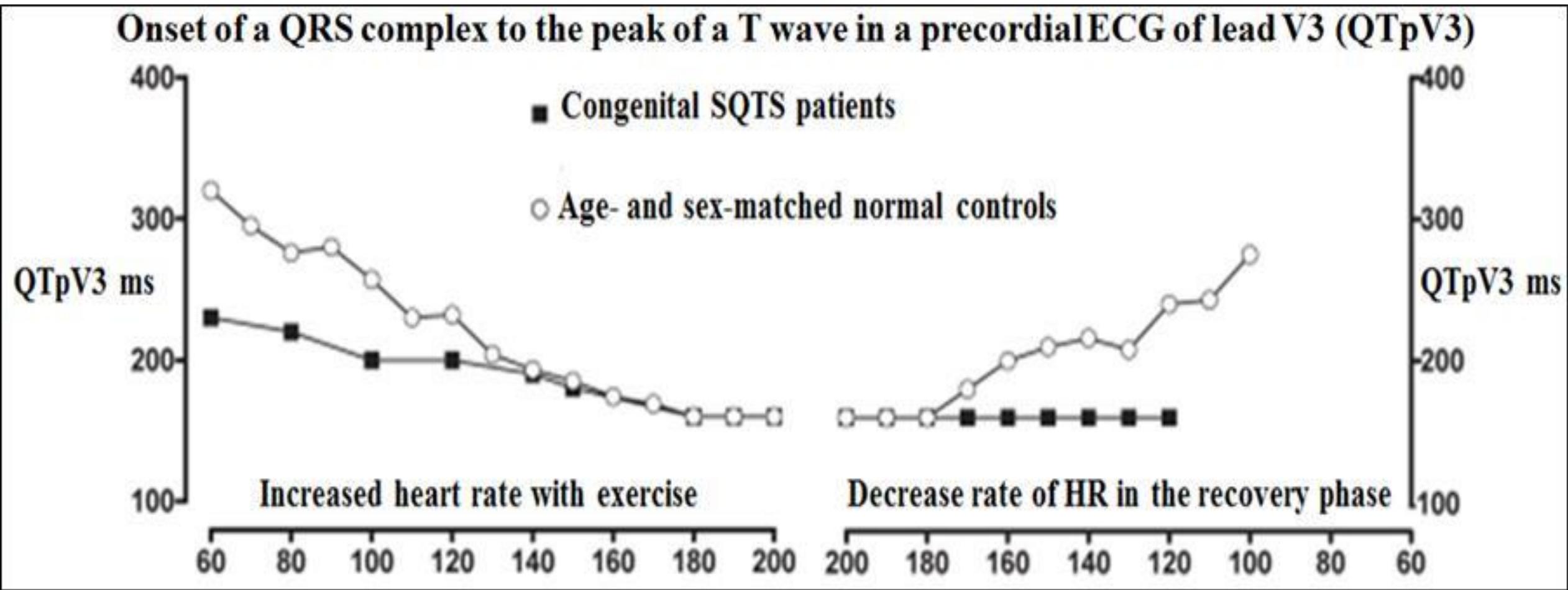


Diagnóstico de ECG: FC = 60 lpm; intervalo muy corto (QT = 280 ms; QTc = 280 ms) asociado a ondas T picudas de base estrecha que nacen directamente después del QRS en ausencia de segmento ST



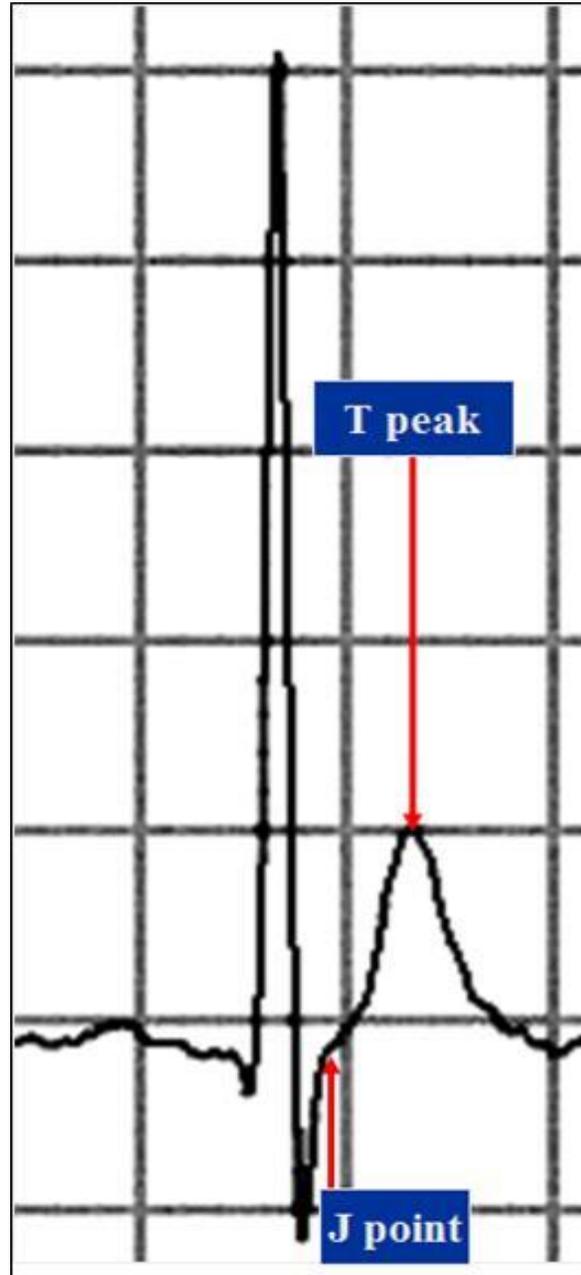
La onda T se origina directamente del QRS sin un segmento ST identificable. Además, la distancia entre el ápice T / y fin de la T = 100 ms: dispersión transmural de la repolarización, intervalo Q-oTc corto: intervalo que se extiende desde el inicio del QRS hasta el inicio de la onda T, corregido por la frecuencia cardíaca e intervalo Q-aTc corto: intervalo que se extiende desde el inicio del QRS hasta el vértice de la onda T corregido por la frecuencia cardíaca.

# Adaptación reducida de los valores del intervalo QT ante frecuencias cardíacas crecientes o desaceleradas subitas



Curvas comparativas entre pacientes portadores de SQTC congénito y controles de edad y sexo comparables. Tanto en el periodo de aceleración cuanto en la recuperación ambas curvas se separan. La relación QT-RR es menos lineal y su pendiente es menos pronunciada en pacientes con SQTC en comparación con los sujetos del grupo control.

## Intervalo punto J/ ápice de T



En el síndrome del QT corto congénito el Intervalo punto J/ ápice de T siempre es menor que 3 cuadrados pequeños (120ms)

## Criteria diagnostic of Short QT Syndrome based on a scoring system "score":

QTc in milliseconds	Score
< 370	1
< 350	2
< 330	3
<b>J point – T peak interval</b>	
< 120	1
<b>Clinical history</b>	
Sudden cardiac arrest	2
Polymorphic VT or VF	2
Unexplained syncope	1
Atrial fibrillation	1
1 <sup>st</sup> or 2 <sup>nd</sup> degree relative with SQTS	2
1 <sup>st</sup> or 2 <sup>nd</sup> degree relative with sudden death	1
Sudden infant death syndrome	2
Mutation of undetermined significance in a culprit gene	1
Genotype positive	2

**Interpretation:**

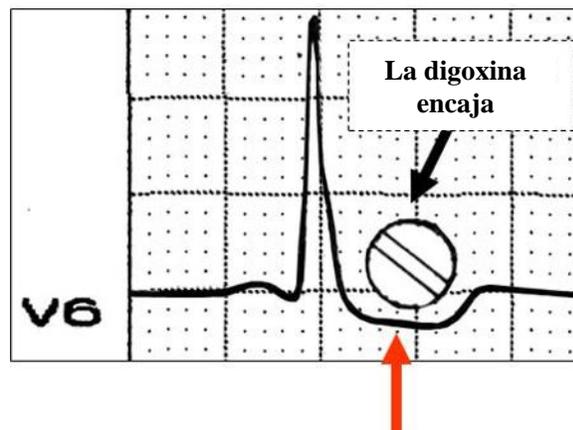
**High-probability:  $\geq 4$  points;**

**Intermediate probability: 3 points;**

**Low probability:  $\leq 2$  points.**

# El SQTC adquirido y sus principales causas

1. **Hipercalemia**
2. **Hipercalemia** (Elevaciones leves de potasio sérico  $<6,5$  mEq/L), consecuencia de ondas T de gran voltaje y base estrecha. Son ondas T de corta duración, aproximadamente de 150 a 250 ms.),
3. **Acidosis,**
4. **Hipertermia,**
5. **Catecolaminas,**
6. **Atropina,**
7. **Síndrome de fatiga crónica** por causar disautonomía con valores medios de QTc de 371 a 384 ms (**Naschitz J1 2006** ),
8. **Toxicidad y efecto digitálico** que se asocia frecuentemente a intervalo PR prolongado, depresión segmento ST de concavidad superior “ST en cuchara” (**Chen JY1, 2007**),



**Segmento ST corto “en cuchara”**

9. Activadores selectivos del canal  $K^+_{ATP}$ . Los abridores de canales  $K^+$  dependientes de ATP como **pinacidil** y **levcromakalim** acortan la duración del potencial de acción y son profibriladores en modelos no clínicos, activación de KACh activado por receptores muscarínicos y se denominan canales muscarínicos de  $K^+$  causada por fuertes estímulos parasimpáticos al corazón,
10. **Síndrome de Klinefelter (KS)**. es una aneuploidía cromosómica sexual (47, XXY) que afecta a 1/660 hombres. El intervalo QTc es más corto entre los hombres con KS tratados con testosterona, en comparación con los que no se trataron y (KS hipogonadal) (**Jørgensen IN, 2015**).
11. **La rufinamida**, un anticonvulsivo recientemente aprobado que acortan el intervalo QT (**Schimpf R, 2012**).

## Bases genéticas del síndrome de Romano-Ward: tipos, locus cromosómico, mutación y canal iónico afectado

Tipo de SQTL	Cromosoma Locus	Gene mutación	Canal iónico afectado
<b>SQT1 (60%)</b>	<b>11p15.5</b>	<b>KVLQT1 (KCNQ1) (heterocigota)</b>	<b>Iks Canal de salida rectificador de potasio lento</b>
<b>SQT2 (35%)</b>	<b>7q35-36</b>	<b>HERG</b>	<b>Canal de salida rectificador de potasio rápido (IKr)</b>
<b>SQT3 (&lt; 1%)</b>	<b>3p21-24</b>	<b>SCN5A</b>	<b>(INa+)</b>
<b>SQT4</b>	<b>4q25-27</b>	<b>Proteína estructural ankirina B</b>	<b>No afecta canal</b>
<b>SQT5</b>	<b>21q22.1-22.2</b>	<b>KCNE1 (heterocigota) Síndrome de JLN.</b>	<b>Iks Canal de salida rectificador de K+lento</b>
<b>SQT6</b>	<b>21q22.1-22.2</b>	<b>MiRP1</b>	<b>Rapid outward potassium rectifier channel (IKr)</b>
<b>SQT7</b>	<b>17</b>	<b>KCNJ2</b>	<b>Asociado al síndrome de Andersen-Tawil (ATS1) (IK1)</b>
<b>SQT8 Síndrome de Timothy</b>	<b>12p13.3</b>	<b>CACNA1C Cav1.2</b>	<b>LTCC: L-type canal de LTCC: L-type canal de Ca++</b>
<b>SQT9</b>	<b>3p25</b>	<b>CAV3</b>	<b>Entrada tardía de Na+ en fase 2</b>

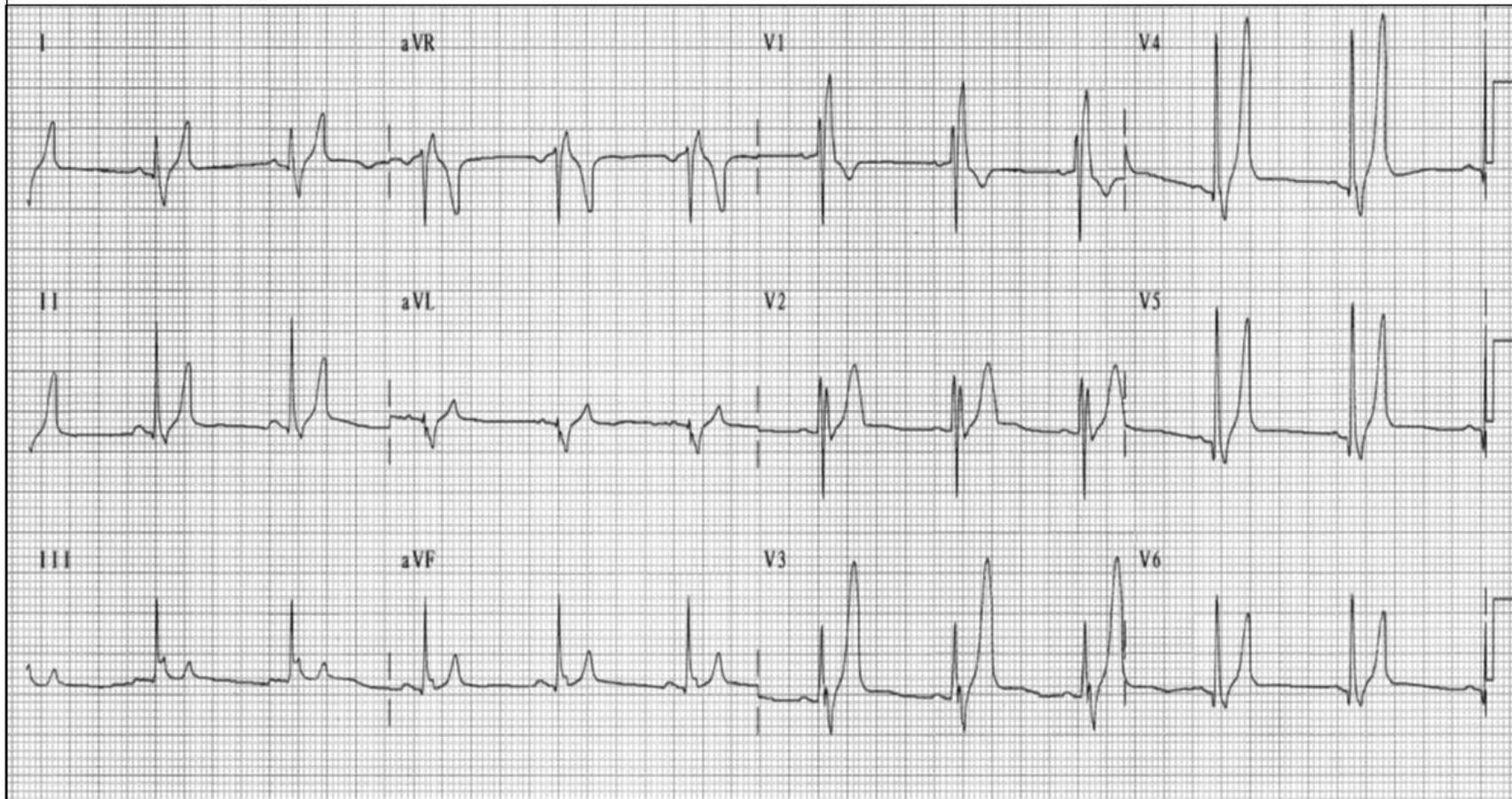
<b>SQT10</b>	<b>11q23</b>	<b>SCN4B</b>	<b>Prolongado influjo de Na+</b>
SQT11	7q21-q22	AKAP9	I <sub>ks</sub>
SQT12	22q11.2	SNTA1	I <sub>Na+</sub>
SQT13	11q24	KCNJ5	I <sub>k</sub> ACTH IK1
SQT14	Codifica la calmodulina-1, proteína mensajera que se une al Ca <sup>++</sup> que interactúa con el canal de Ca <sup>++</sup>	CALM1	I <sub>Ca(L)</sub>
SQT15	Codifica calmodulina-2, una proteína mensajera que se une al Ca <sup>++</sup> que interactúa con el canal de Ca <sup>++</sup>	CALM2	I <sub>Ca<sup>++</sup>(L)</sub>
SQT16	Codifica calmodulina-2, una proteína mensajera que se une al Ca <sup>++</sup> que interactúa con el canal de Ca <sup>++</sup>	CALM3	I <sub>Ca<sup>++</sup>(L)</sub>

## Sistema de puntuación para el diagnóstico clínico del SQTL

	Hallazgos	Puntos
<b>ECG</b>	<b>QTc <math>\geq</math>480 ms</b>	<b>3</b>
	<b>QTc =460-479 ms</b>	<b>1</b>
	<b>QTc =450-459 ms (en hombres)</b>	
	<b>QTc <math>\geq</math>480 ms durante el 4th minuto de la recuperación en la prueba de esfuerzo</b>	<b>1</b>
	<b>TdP 3</b>	<b>2</b>
	<b>Alternancia de la onda T</b>	<b>1</b>
	<b>Muecas en la onda T en 3 derivaciones</b>	<b>1</b>
	<b>Frecuencia cardiaca mas baja para la edad</b>	<b>1</b>
<b>Historia clínica</b>	<b>Síncope con estrés</b>	<b>2</b>
	<b>Síncope sin estrés</b>	<b>1</b>
<b>Historia familiar</b>	<b>Miembro(s) de la familia con definitivo SQTL 5</b>	<b>1</b>
	<b>Muerte súbita inexplicada en familiar &lt;30 años 5</b>	<b>0,5</b>

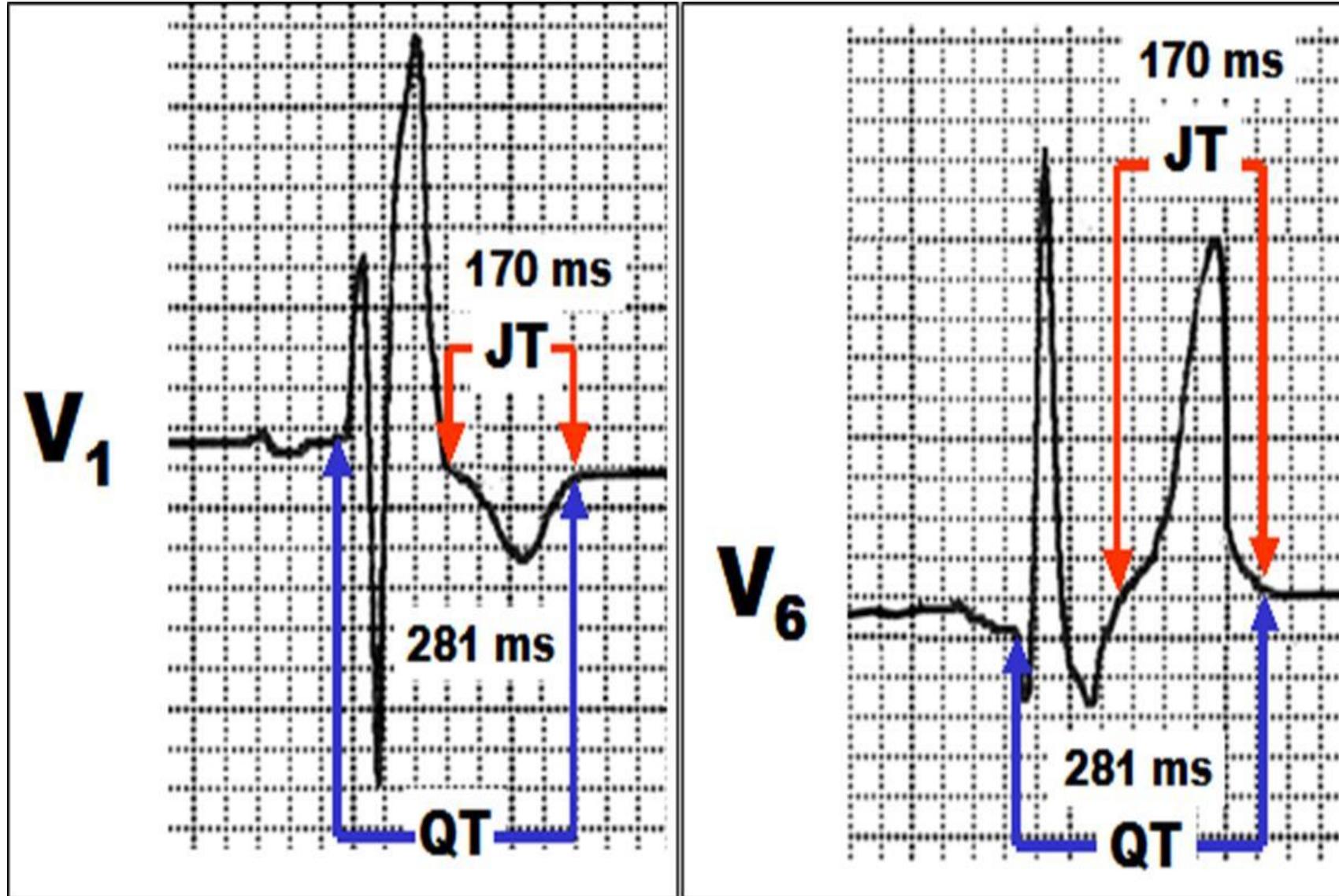
Adaptado de Schwartz. Puntuación:  $\leq$ 1.0 punto = baja probabilidad de SQTL; 1.5-3.0 puntos = probabilidad intermedia de SQTL;  $\geq$ 3.5 puntos = alta probabilidad de SQTL a) En ausencia de medicamentos o trastornos que se sabe que afectan estas características del ECG; b) QTc calculado por la fórmula de Bazett; c) Mutuamente excluyentes; d) FC en reposo  $<$ 2% para la edad; e) El mismo miembro de la familia no puede contarse para ambos criterios. Los puntos se asignan según criterios del ECG, historia clínica y antecedentes familiares. Una "puntuación de Schwartz" de  $\geq$ 3.5 sin una causa secundaria de prolongación del intervalo QT y / o por la presencia de un intervalo QTc  $\geq$ 500 ms en ECG repetidos sin una causa secundaria de prolongación del intervalo QT y / o por la presencia de una variante patogénica en uno de los genes asociados con SQTL. SQTL puede diagnosticarse si QTc está entre 480 y 499 ms en pacientes con síncope inexplicado sin una causa secundaria para la prolongación del QT y en ausencia de una variante genética patógena. Un análisis cuidadoso de la morfología de la onda T también puede proporcionar información diagnóstica ya que cada uno de los principales genotipos de SQTL se correlaciona con patrones específicos de segmento ST- y onda T.

**Name:** JSVB; **Age:** 27; **Sex:** Male; **Race:** White; **Weight:** 67 Kg.  
**Height:** 1.72 m. **Date:** 06/24/2004; **Medication in use:** none.

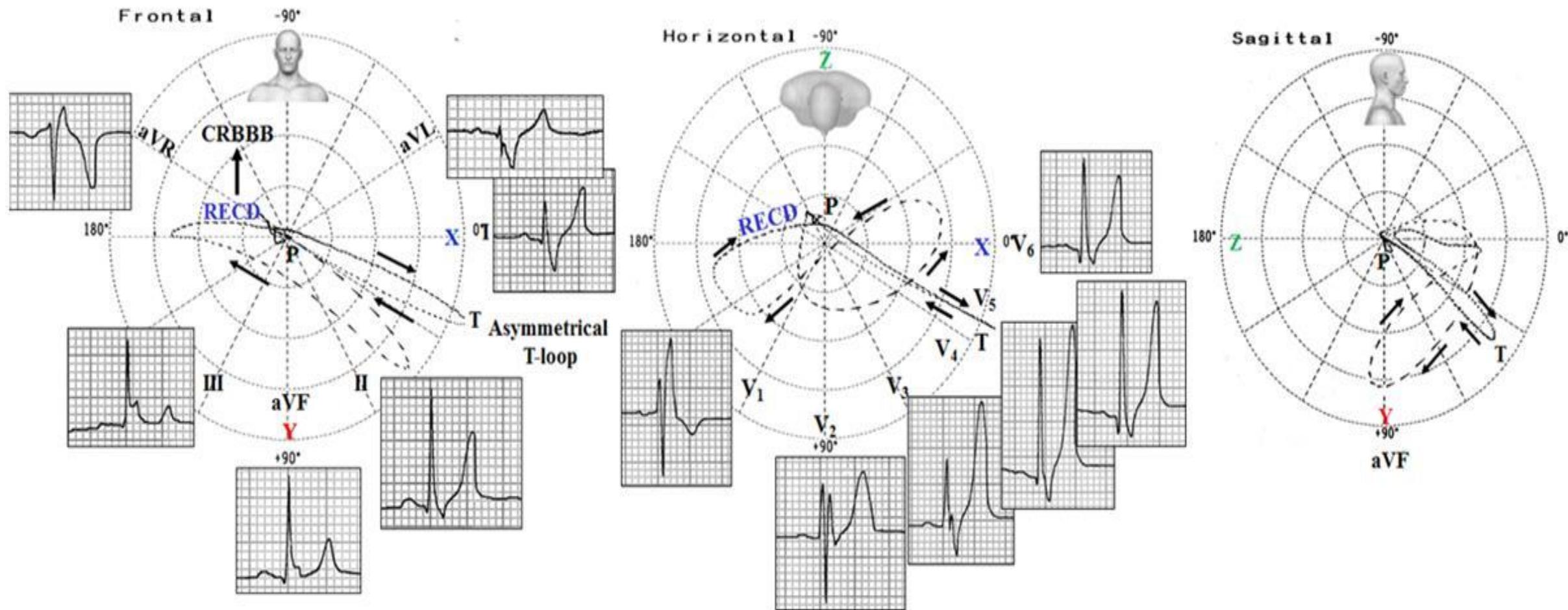


Ritmo: sinusal; FC: 65 lpm; Onda P: eje SAP: + 54° en el FP y al frente en el HP; duración: 80 ms; voltaje: 1 mm; Intervalo PR: 134 ms; QRS: SÂQRS: + 106° en el FP y al frente en el HP; Duración del QRS: 120 ms; Morfología del QRS: patrón rSR 'trifásico en V1 y onda S amplia en las derivaciones izquierdas I, aVL V5 y V6 (fuerzas terminales derechas); R-Wave Peak Time en V1 > 50 ms. Morfología de la onda T: onda T alta de V3 a V5 con base estrecha y tendencia a ser simétrica SAT: + 42° en el FP y discretamente dirigiéndose al frente y abajo en el HP; Intervalo QT / QTc: 302/315: corto para esta frecuencia (el límite inferior para una frecuencia cardíaca de 67 lpm en los hombres es de 324 ms (Sagie, Larson et al. 1992)).

## Características de los intervalos JT y QT en el síndrome congénito de QT corto

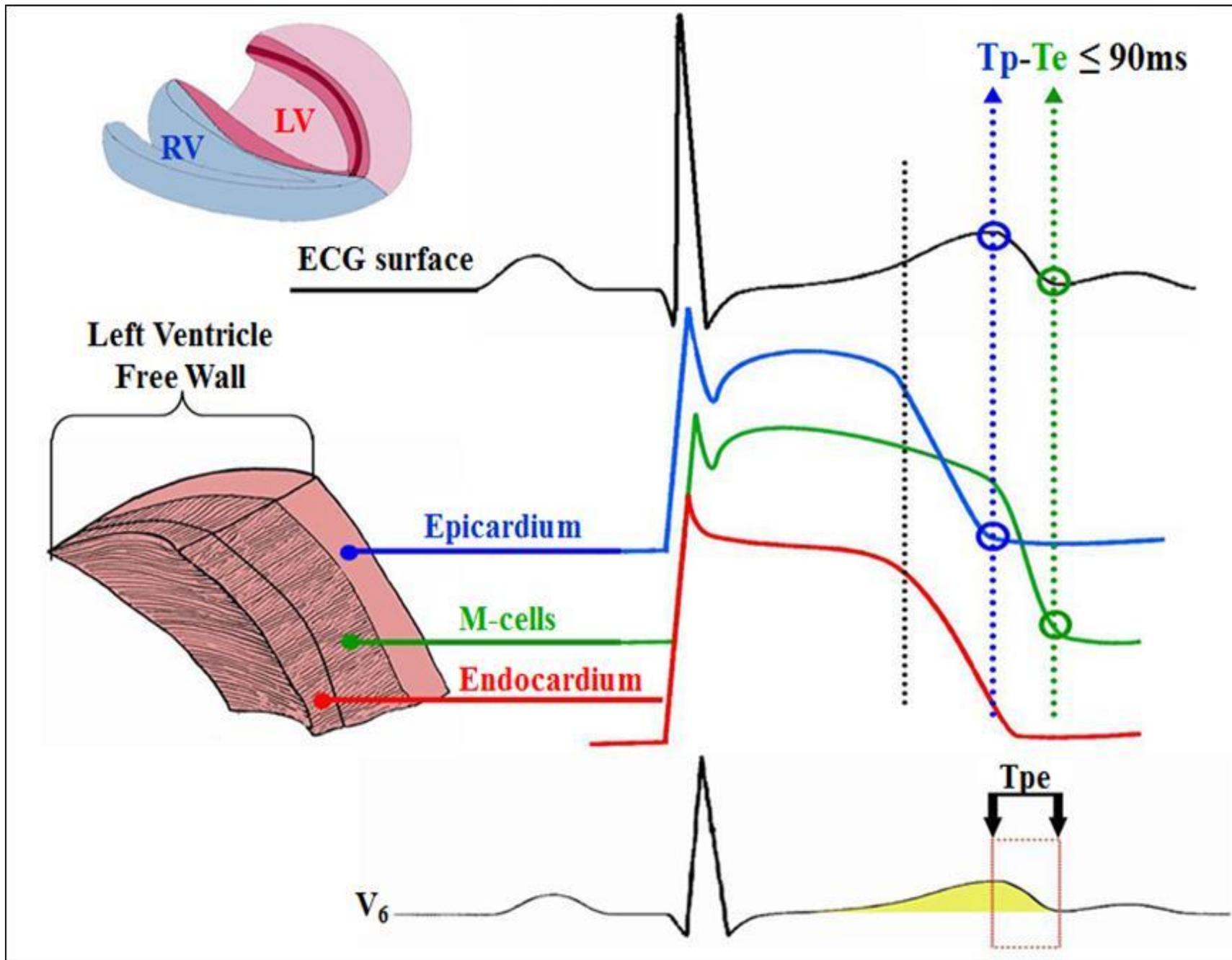


Intervalo JT / JTc: 182/199 ms: extremadamente corto (QT-QRSD = JT.  $302-120 = 182$  ms). (El límite inferior para una frecuencia cardíaca de 67 lpm en los hombres es de 224 ms). Conclusión: 1) BCRD; 2) aumento de la duración del QRS; 3) Intervalo QT corto sin uso de drogas, trastornos electrolíticos o cualquier estado fisiopatológico asociado; 4) Intervalo JT muy corto.

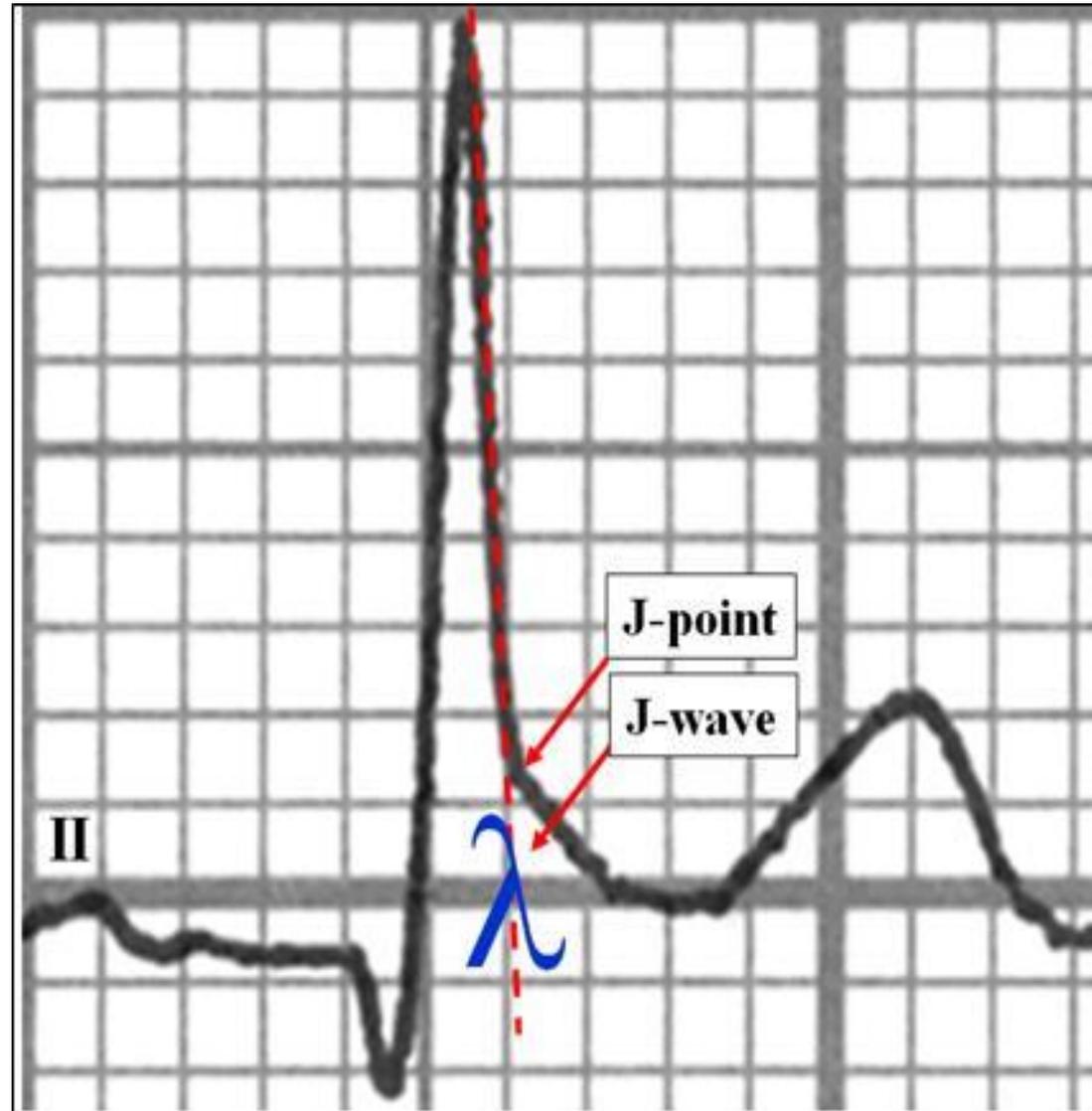


FP - Duración del bucle QRS 120 ms. Retardo de conducción del extremo derecho (RECD) ubicado en el cuadrante superior derecho cerca del cable aVR. Bucle en T asimétrico  $S\hat{A}T + 20^\circ$ . HP - Patrón QRS trifásico en V1-V2 y onda S final amplia en V5-V6: BCRD. VCG tipo Grishman de BCRD : bucle aferente detrás de la línea X; patrón de rSR trifásico; intervalo QT corto; ondas T altas con una base estrecha desde V3 hasta V5. RSP: bucle en T asimétrico que se dirige hacia abajo y hacia el frente. Nota: El VCG es concluyente de que la onda T no es simétrica porque la extremidad eferente tiene lágrimas muy cercanas entre sí; Por otro lado, la extremidad aferente tiene lágrimas más separadas entre sí.

Prolongation of T peak/Te interval (Tpe) Intervalo pico de T/fin de T prolongado



## Ejemplo de SQTS asociado con repolarización precoz.



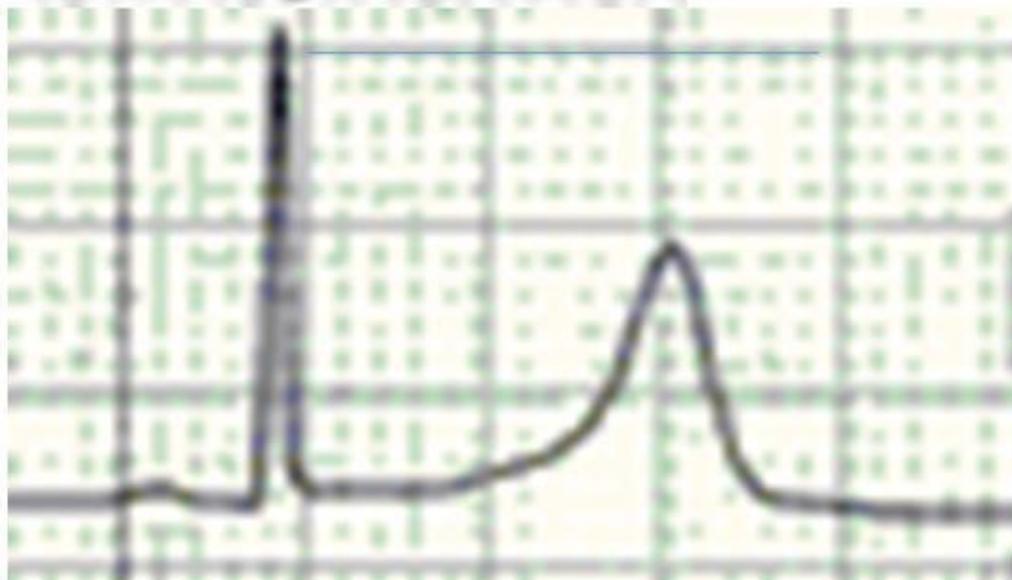
El primer punto de inflexión de la rampa descendente de la onda R se considera el verdadero punto J. En estos casos, el método de la "línea tangente" es ideal. Elevación del segmento ST = 0.8 mm. Lo consideramos una variante atípica de tipo C del patrón de repolarización precoz. El aspecto lambda es un marcador de arritmias fatales

## Características de la variante LQT1 o defecto kvLQT1

Ondas T altas y de base amplia (QT = 580 ms), Dependencia moderada de FC sobre el intervalo QT. Locus: Brazo corto del cromosoma 11. Mutación: cromosoma 11p15.5. Canal afectado en TAP: I<sub>Ks</sub> corriente de potasio del rectificador de salida lenta. Elevado porcentaje de eventos durante el ejercicio o la natación.



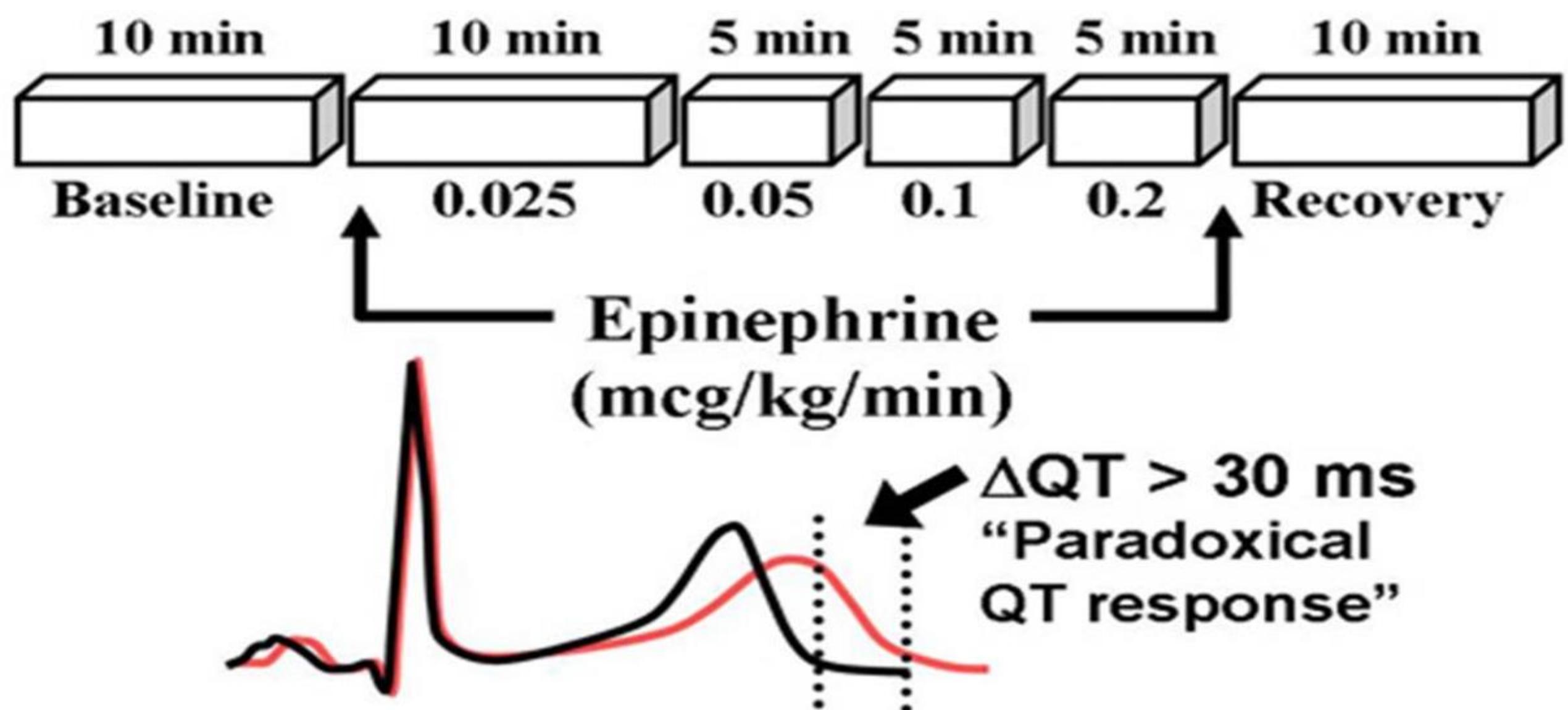
Normal (QT = 390 ms)



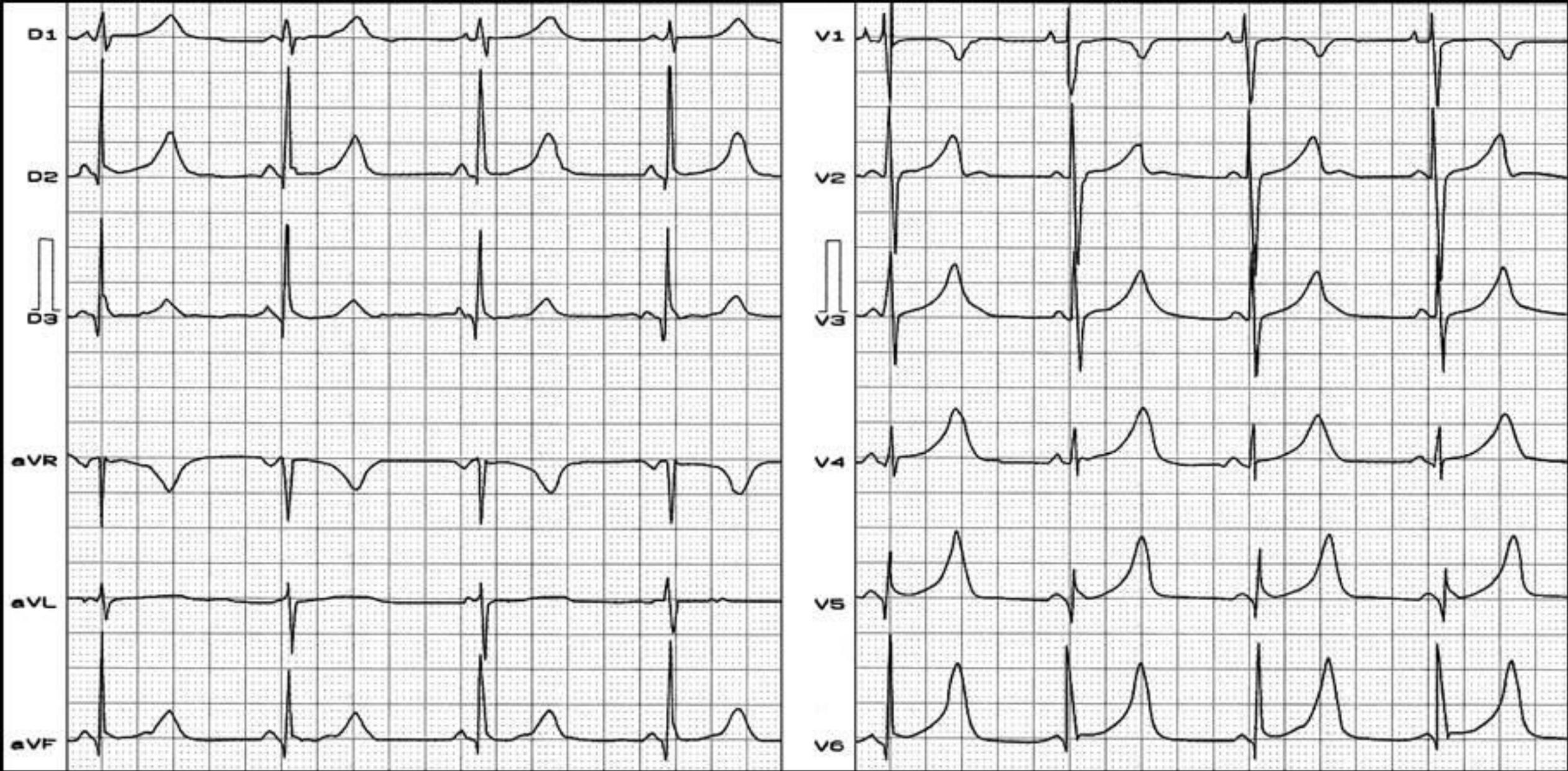
LQT1 60% of total

Event triggers: Exercise, especially swimming





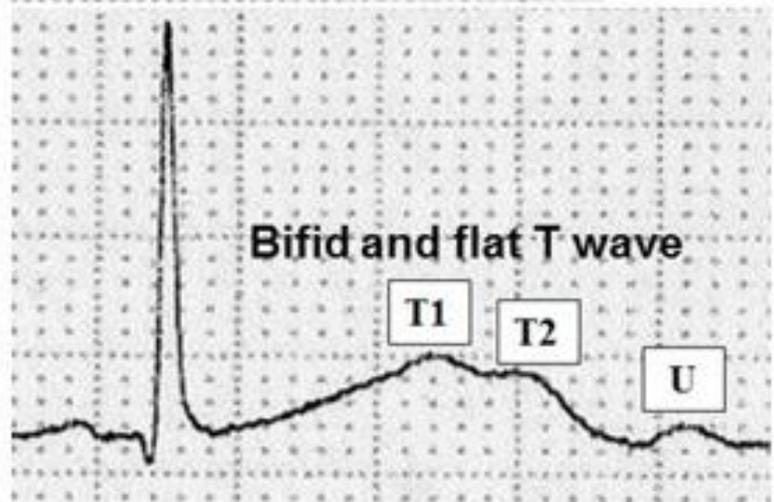
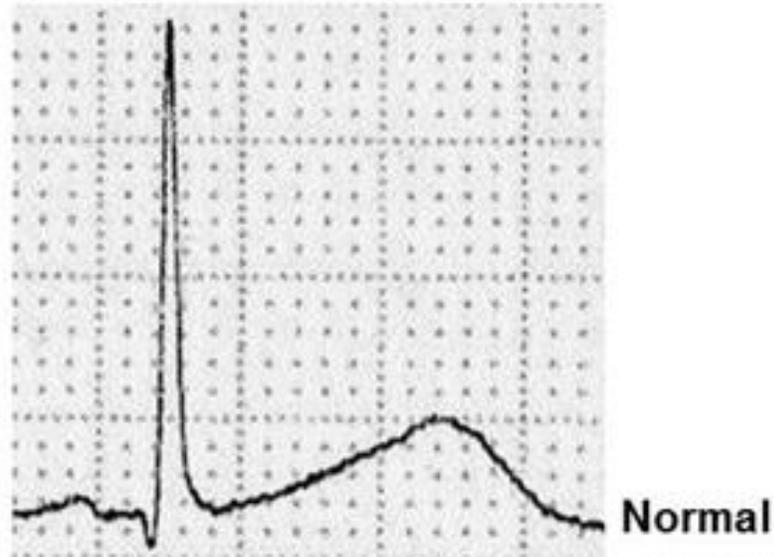
La prueba de esfuerzo de QT con epinefrina de la Mayo Clinic (2002) demostró alargamiento paradójico del intervalo QT absoluto durante la infusión de epinefrina en dosis bajas tiene un valor predictivo positivo del 75% y un valor predictivo negativo del 96% con respecto a la variante SQT1. Esta prueba de diagnóstico clínico se ha diseminado en todo el mundo en un esfuerzo por desenmascarar a pacientes con SQT1 oculto.



ECG de un paciente con SQT1. Se observan ondas T típicas de base ancha y de una gran amplitud.

## Características de la variante HERG/SQT2

Canal afectado: Afecta la corriente del canal de K<sup>+</sup> rápido (IKr) rectificador en fase 3 Este fenotipo también es causado por una reducción en la corriente rápida de repolarización. Desencadenante de eventos: emociones, stress y ruidos



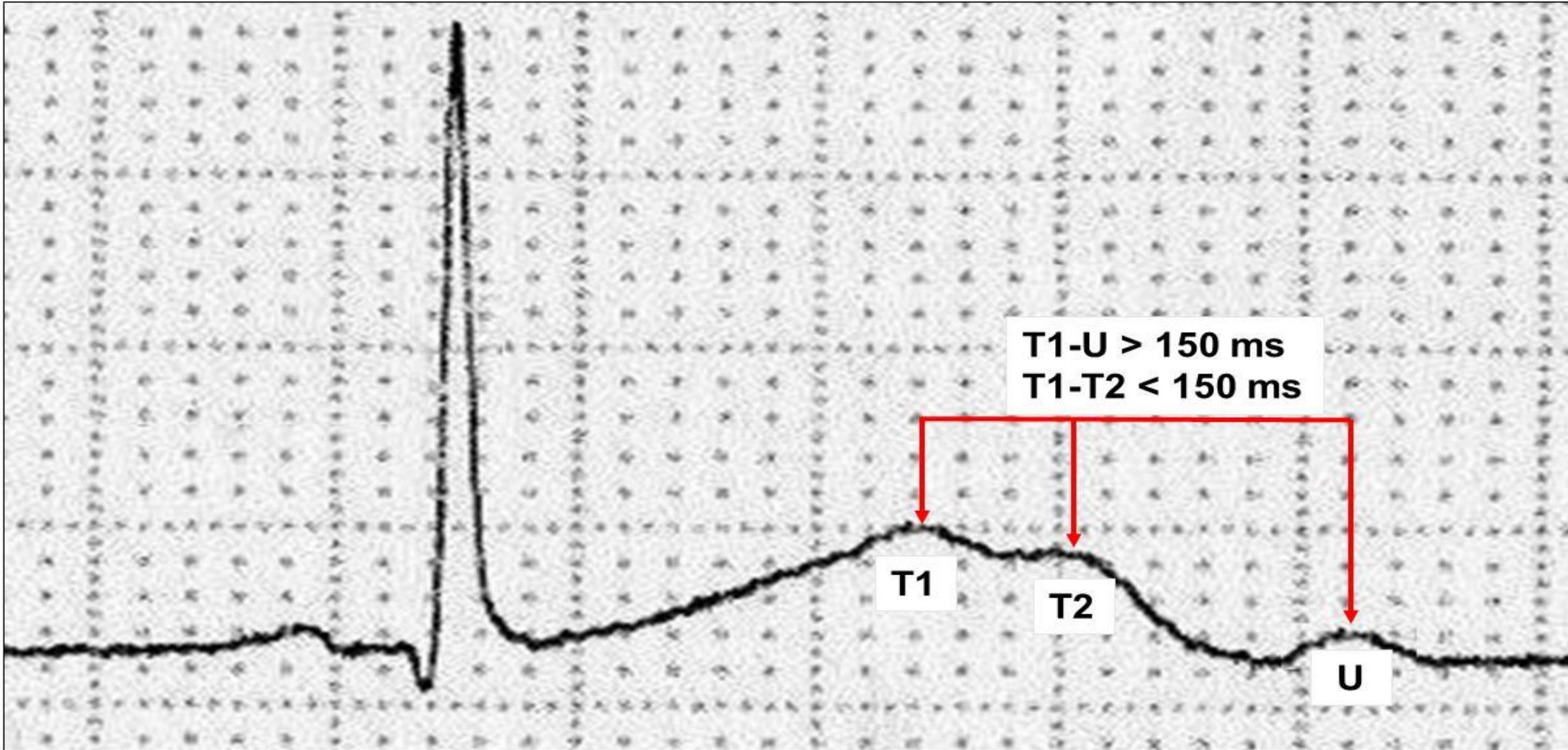
LQT2 ≈35% of the total



Event triggers: *Emotion or stress and noises: LQT2.*  
Auditory arousal.

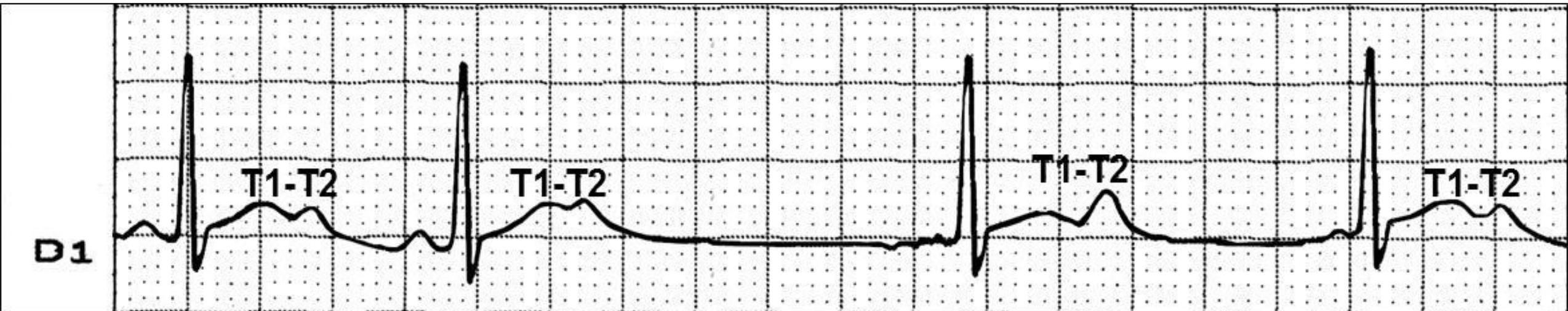
SQT2: OMIM 152437. Mutación: subunidad  $\beta$  del canal rápido de K<sup>+</sup> rectificador retardado (hERG = MiRP1).

## Diferenciación entre ondas T bimodales (T1-T2) de la variante SQT2 del intervalo T-U



Características de la onda T en la variante HERG SQT2. Modo de diferenciar T1-T2 de T-U.

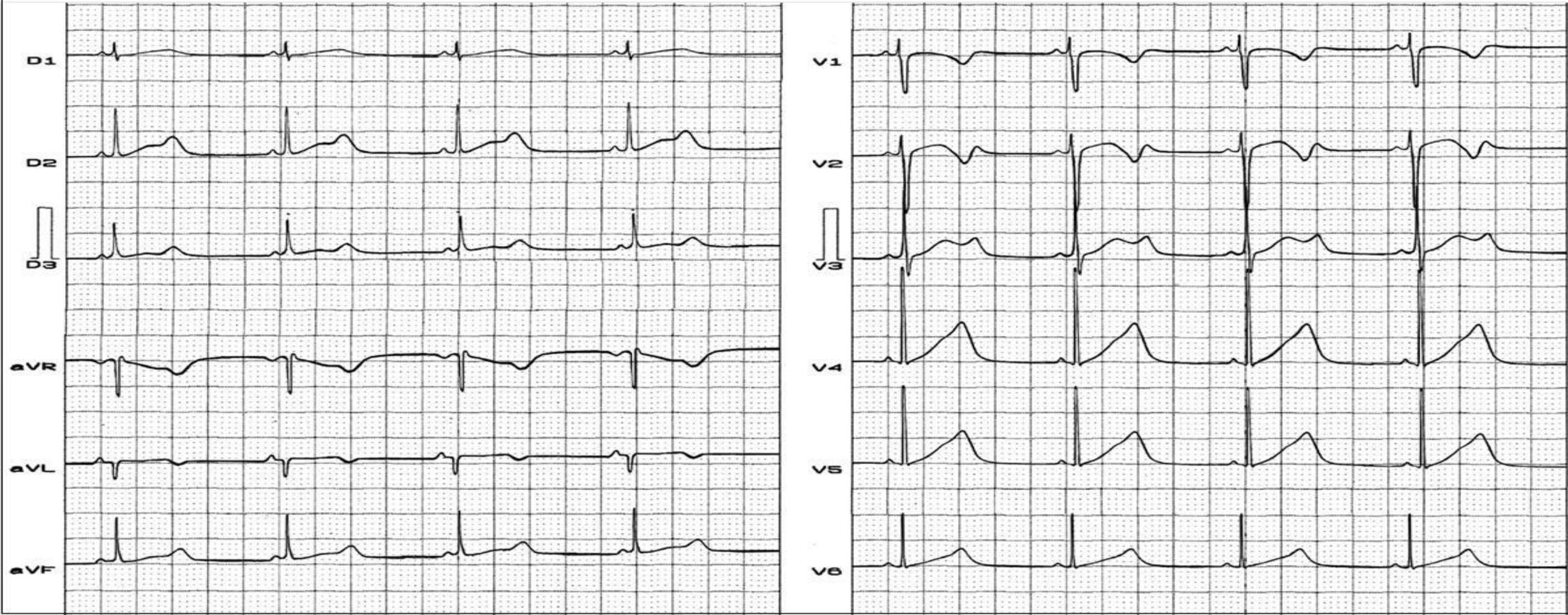
## Onda T bimodal (seudo onda U T1-T2 dependiente de pausa bradiarrítmica)



Ondas U prominentes que aumentan el voltaje en las pausas.

	Hombres	Mujeres
QTc muy largos	$\geq 470$ ms	$\geq 480$ ms
Intervalo QT largo	450 ms a 470 ms	460 a 480 ms
Interval QT Normal	360 ms a 390 ms	370 ms a 400 ms
SQTS congénito	$< 330$ ms	$< 340$ ms

**Name:** D.S.F; **Age:** 11 years old; **Sex:** Fem. **Weight:** 38 kg; **Height:** 1.45 m;  
**Race:** white; **Date:** 09/18/2001 **Medication in use:** Propranol 240 mg.



**Diagnóstico clínico:** síndrome de QT largo heredofamiliar sin sordera. Seguimiento realizado momentos después del episodio de síncope.

**Diagnóstico electrocardiográfico:** ritmo sinusal, FC: 63 lpm, intervalo QT prolongado de 500 ms (valor máximo normal: 430 ms); Ondas U prominentes muy evidentes en DII y V3.

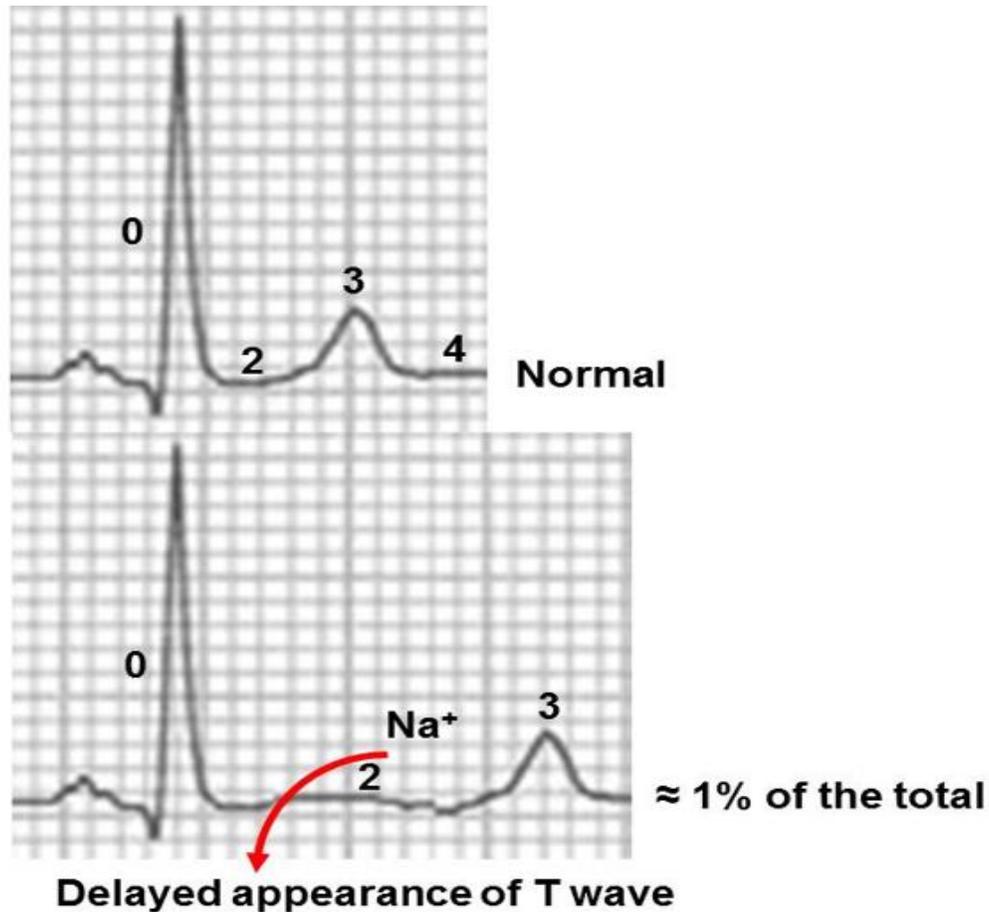
## Características de la variante SQT3

**Causa:** aumento en la entrada tardía de  $\text{Na}^+$  en la fase 2 lo que ocasiona segmento ST largo y ocurrencia tardía de la onda T.

**Desencadenante de eventos:** Descanso a la noche. El 80% de los eventos ocurren durmiendo porque la vagotonía empeora la repolarización.

**Características del ECG:** Segmento ST prolongado por entrada adicional de  $\text{Na}^+$  en fase 2, aparición tardía de la onda T, y duración del intervalo QT con dependencia significativa de la frecuencia cardíaca.

**Gen afectado:** mutación en el gen SCN5A, cromosoma 3p21-24 fase TAP: prolongación de la fase 2 del potencial de acción meseta o domo por entrada tardía de  $\text{Na}^+$  persistente y aparición tardía de la onda T (Figura).

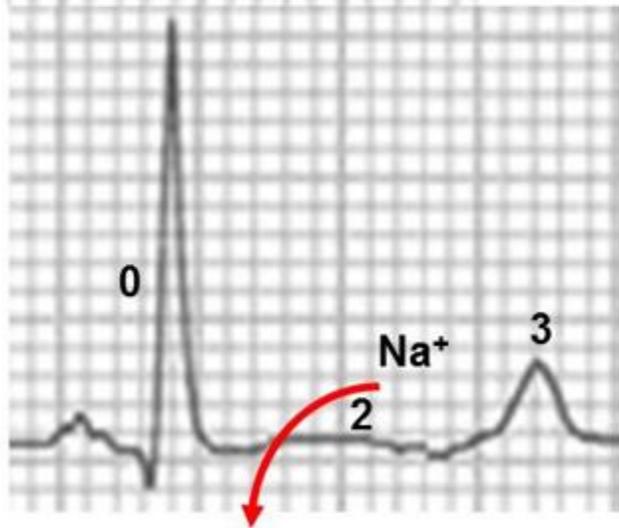
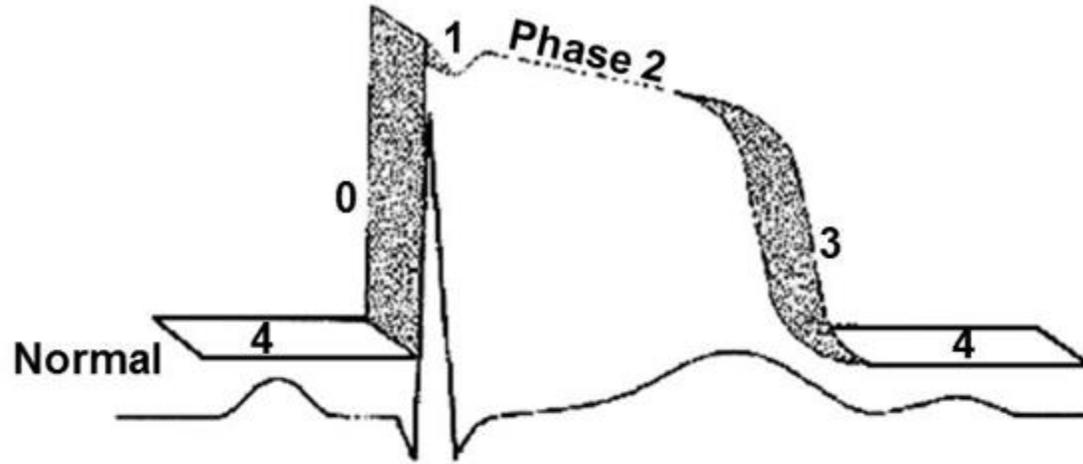
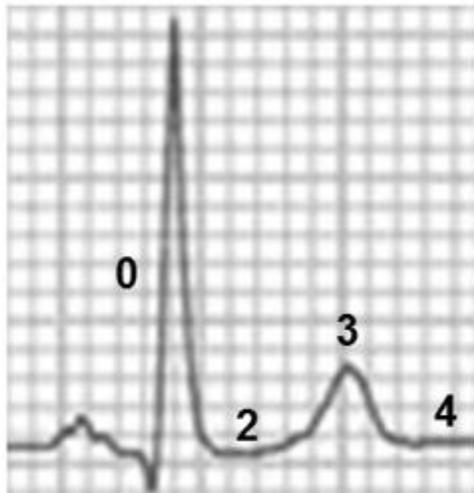


≈ 80% of events during sleeping or at rest

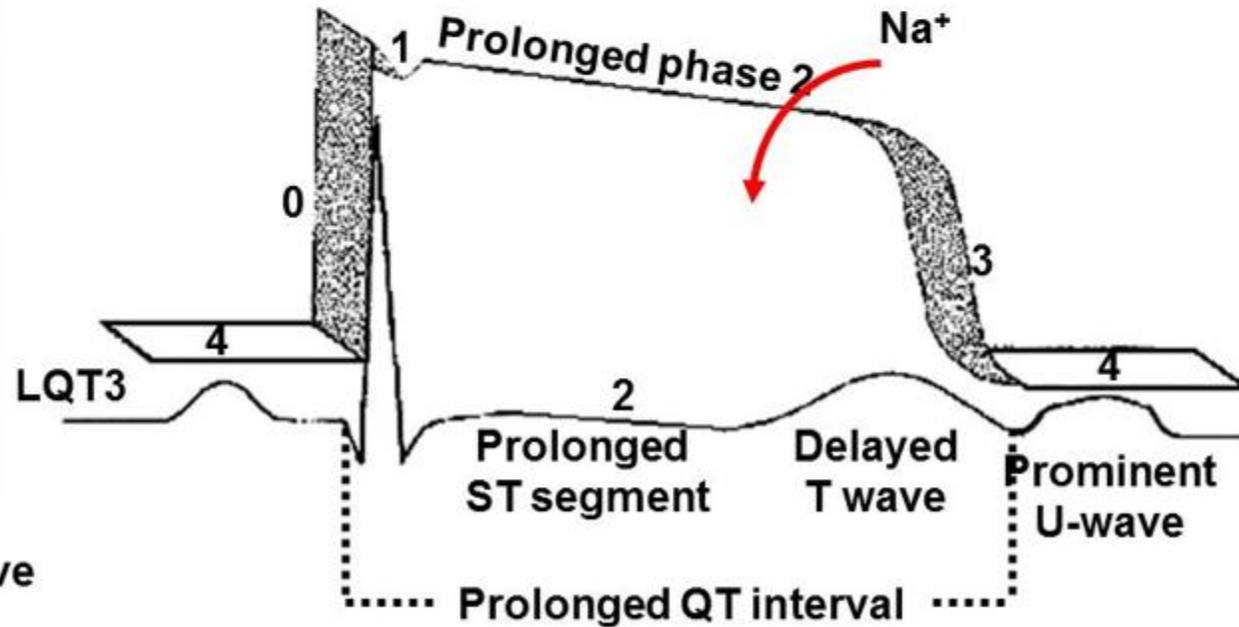


El sexo masculino tiene un mayor riesgo. El SQT3 es la imagen especular del síndrome de Brugada

# ECG y potencial de acción (PA) normales versus ECG de SQT3 y su PA

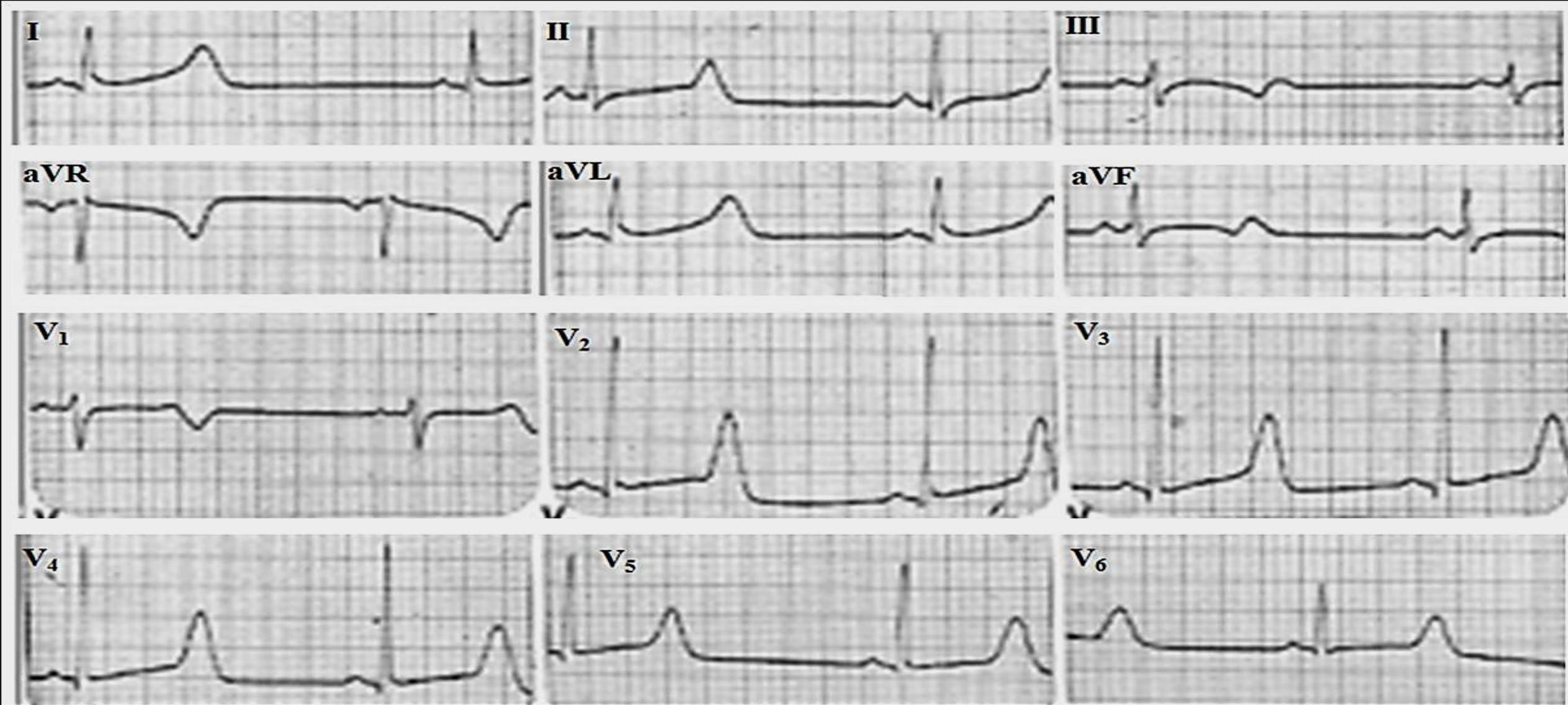


Delayed appearance of T wave

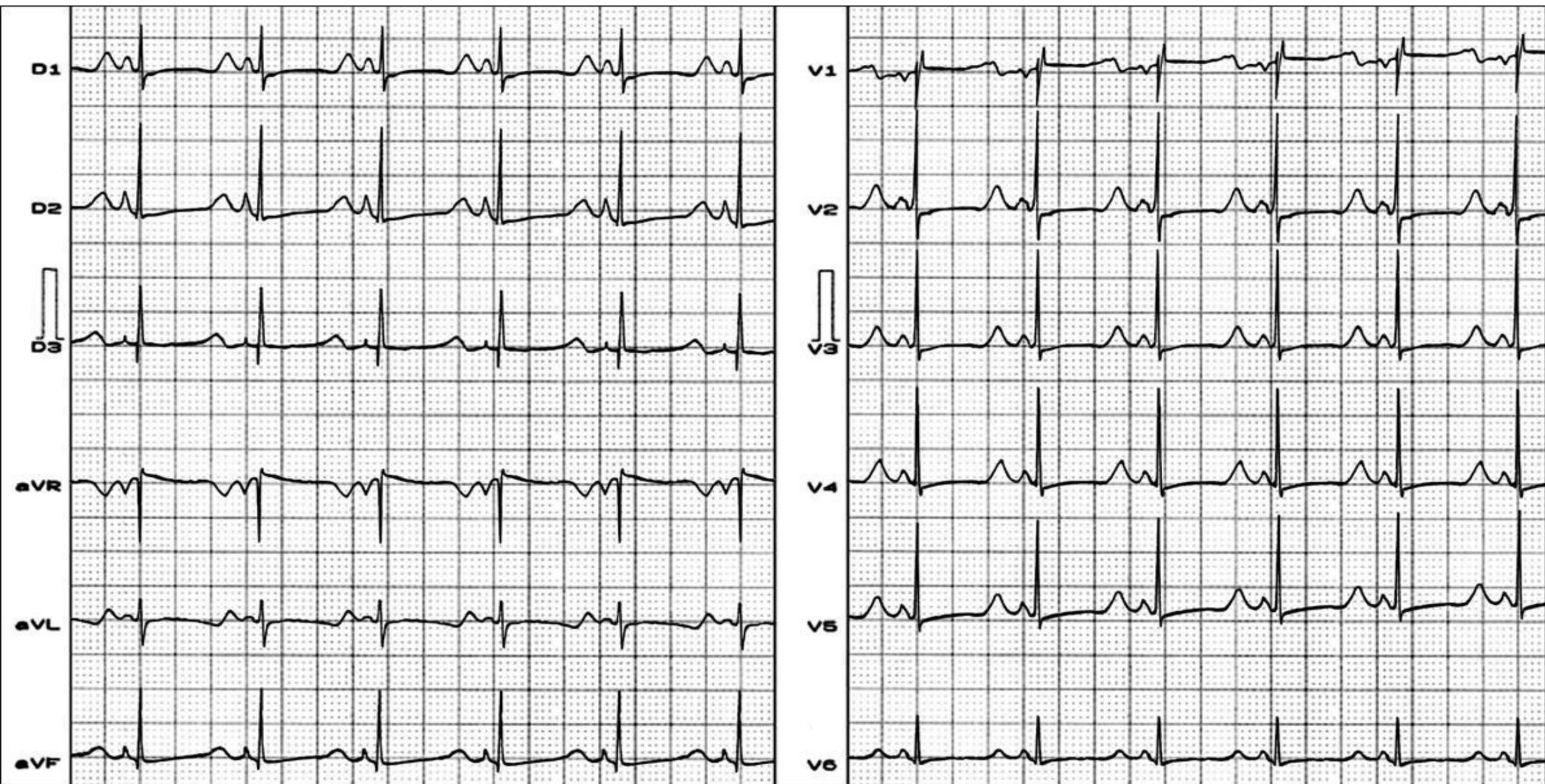


Características de la variante SQT3, con mutación SCN5A. ECG y potencial de acción normal y en el SQT3

## LQT3 ejemplos de ECG

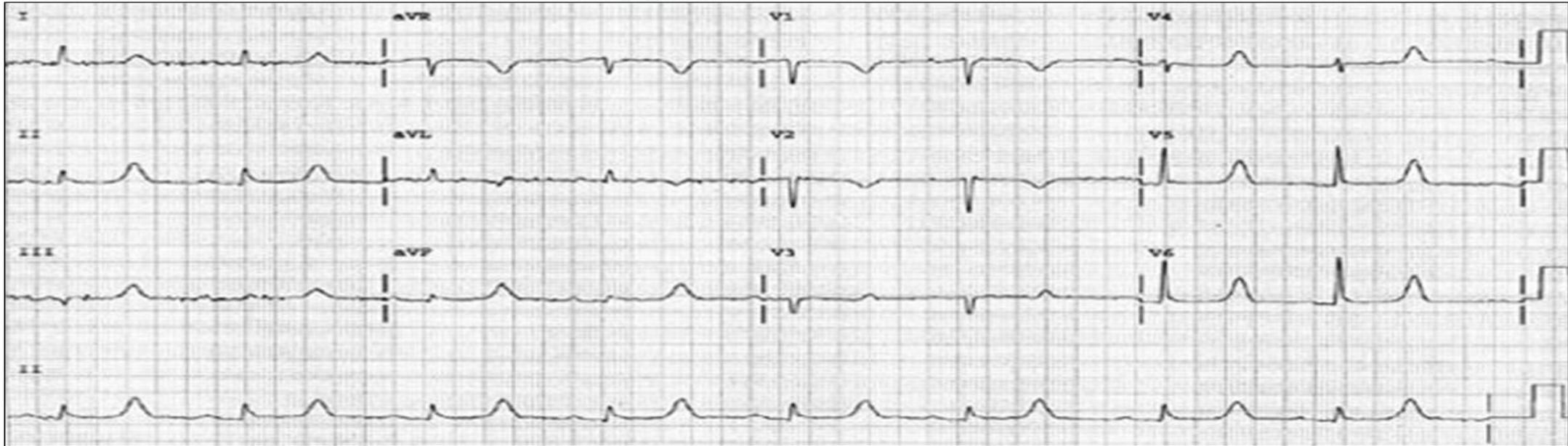


Típico ECG de SQT3. Observe el intervalo QT largo a expensas de una prolongación del segmento ST con aparición tardía de la onda T.



Este ECG pertenece a un bebé recién nacido con la variante LQT3. Nítida prolongación del segmento ST y aparición tardía de la onda T. Gen afectado: SCN5A, mutación p21-24 en el cromosoma 3, fase AP: meseta, domo o fase 2 larga por entrada persistente tardía de Na<sup>+</sup>.

## Hypocalcemia ECG



## LQT3 ECG: hypocalcemic-like ECG



ECGs trazado superior obedece a un paciente con hypocalcemia y el inferior a um SQL3.

## Jervell and Lange-Nielsen Syndrome: Genetic Basis

Tipo de SQT	Cromosoma Locus	Gene mutación	Canal iónico afectado
JLN1 (SQT1) (90%)	11p15.5 (LQT1)	KVLQT1 (KCNQ1) (homocigota)	Canal rectificador de salida de potasio lento ( $I_{Ks}$ )
JLN2 (SQT5) (10%)	21q22.1-22.2 (SQT5)	KCNE1 (homocigota)	Canal rectificador de salida de potasio lento ( $I_{Ks}$ )

La prevalencia del síndrome JLN en niños de 4 a 15 años en Inglaterra, Gales e Irlanda es de entre 1,6 y 6 por millón.

El diagnóstico de JLNS se establece definitivamente en individuos que presenten todo lo siguiente:

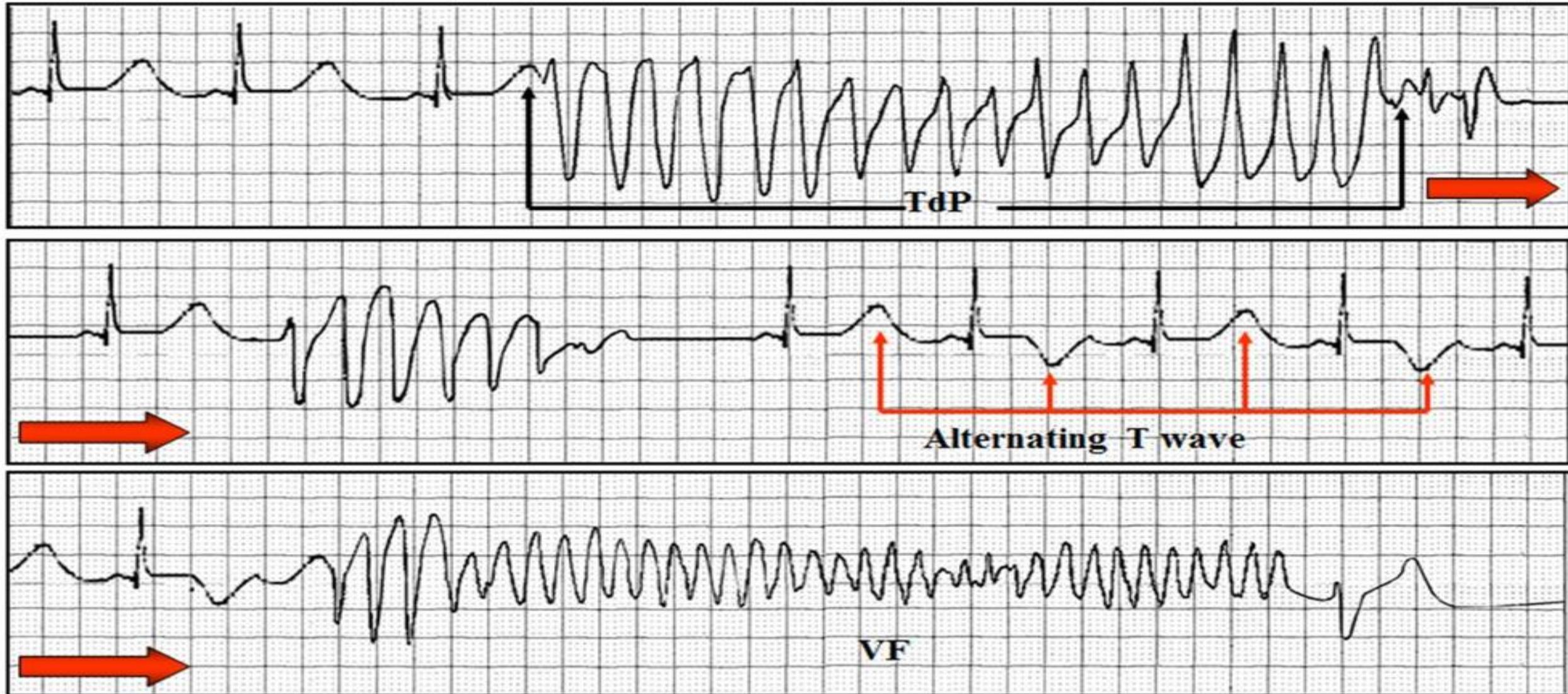
- sordera central neurosensorial congénita. La sordera es congénita, bilateral, profunda.
- Intervalo QT largo (> 500 ms, promedio 550 ms), a menudo manifestado como síncope, provocado con mayor frecuencia por emoción o ejercicio.
- Presencia de variantes patogénicas bialélicas en KCNQ1 o KCNE1 (LQT1 y LQT5).
- La prolongación de QTc en JLNS, particularmente cuando es grave, parece estar asociada con un mayor riesgo de muerte en la infancia (SMSL)

La variante SQT7 tiene un QT normal o levemente aumentado con una onda U prominente. Por otra parte, algunos genotipos pueden estar asociados con cambios en la frecuencia cardíaca<sup>85</sup> y se identifican comúnmente ondas U y complejos T-U prominentes. Además, la alternancia de la onda T es un indicador de inestabilidad eléctrica y puede ser un precursor de TdP/FV.

## Ejemplo de ondas T-alternantes

6 y/o Caucasian female

Diagnosis: Congenital LQT3 - QT: 670 ms



Diagnóstico: SQT3 QTc: 670 ms. Alternancia de T evento de TdP y degeneración en FV

## Posibles fármacos del “armamentarium” para la COVID-19

Fármaco	Tipo	Estado y mecanismos	Recomendaciones	Efectos colaterales
<b>Cloroquina (CQ)</b>	Antipalúdico de síntesis	In vitro: Reducción de la endocitosis del virus mediante la estabilización de los lisosomas; inhibición la replicación viral; Inducción de la producción de partículas no infecciosas por inhibición de la glucosilación de las glucoproteínas de la envoltura.	Aunque no hay evidencia del papel de CQ en la profilaxis contra COVID-19, el Consejo Indio de Investigación Médica (ICMR) ha recomendado la profilaxis con CQ o HCQ en trabajadores de la salud asintomáticos involucrados en la atención de casos sospechosos o confirmados de COVID-19 y Contactos asintomáticos de casos confirmados en laboratorio. Recomendaciones para el uso empírico de HCQ para la profilaxis de la infección por SARS CoV-19 <a href="https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection.pdf">https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection.pdf</a>	Importantes Ver próximo slide
<b>Hidroxicloroquina (HCQ)</b>	Antimalárico antipalúdico de síntesis		En vista de la buena tolerabilidad y el bajo costo, podría ofrecerse como un tratamiento no indicado en la etiqueta “off-label treatment” para los pacientes con infección COVID-19 moderada a grave por COVID-19.	Menores

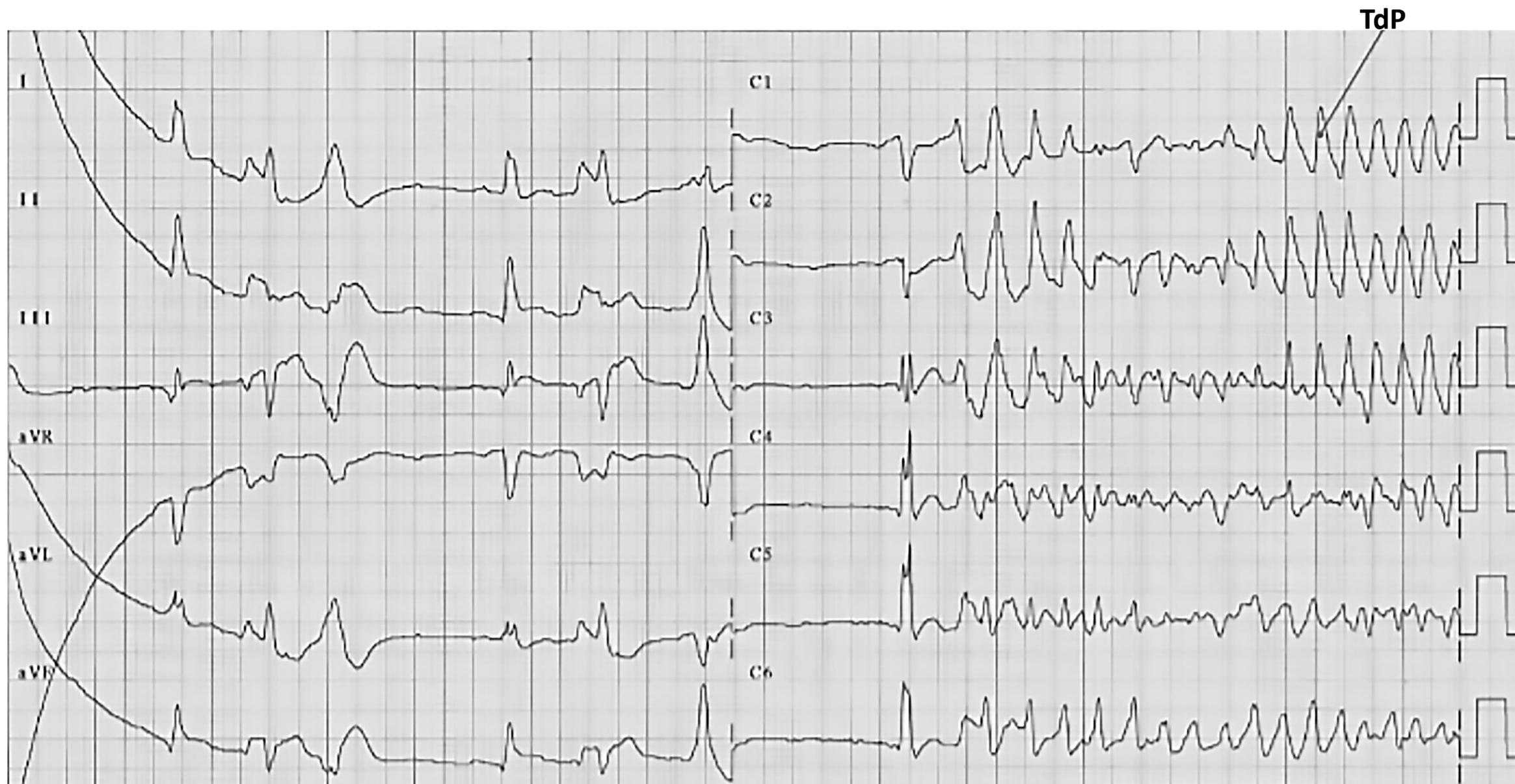
# Complicaciones cardíacas atribuidas a la cloroquina y la hidroxicloroquina(1)

1. **Trastornos de conducción: principal efecto colateral: 85% de los pacientes. Bloqueo AV completo** sintomático es una de las complicaciones más graves, pero suele aparecer tras un tratamiento prolongado y con dosis de fármaco acumuladas elevadas (de 100 a 5.000 g)<sup>1</sup>.
2. **Riesgo definido de TdP:** La evidencia apoya que estos fármacos alargan el intervalo QT y tienen riesgo de causar TdP, cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas.
3. **Hipertrofia ventricular (22%),**
4. **Hipocinesia (9,4%),**
5. **Insuficiencia cardíaca (26,8%),**
6. **Hipertensión arterial pulmonar (3,9%)**
7. **Disfunción valvular (7,1%).**
8. **Progresión desfavorable después de parar el tratamiento: daño irreversible (12,9%) o la muerte (30,8%).**

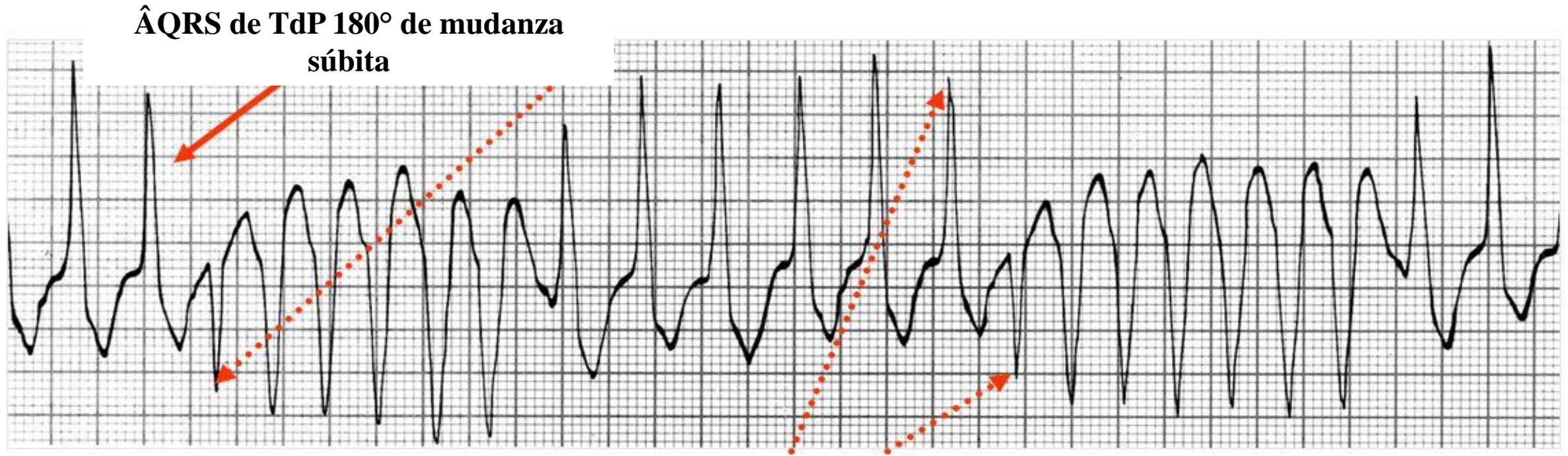
La toxicidad depende principalmente de la dosis acumulada muchos casos podrían evitarse al no superar la dosis máxima segura, y en el caso de producirse, podría ser reversible si se diagnostica a tiempo y se suspende el fármaco.

1. **Chatre, C., Roubille, F., Vernhet, H. et al. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature Drug Saf (2018) 41: 919.**

# ECG de paciente en uso de cloroquina que desarrolla TdP

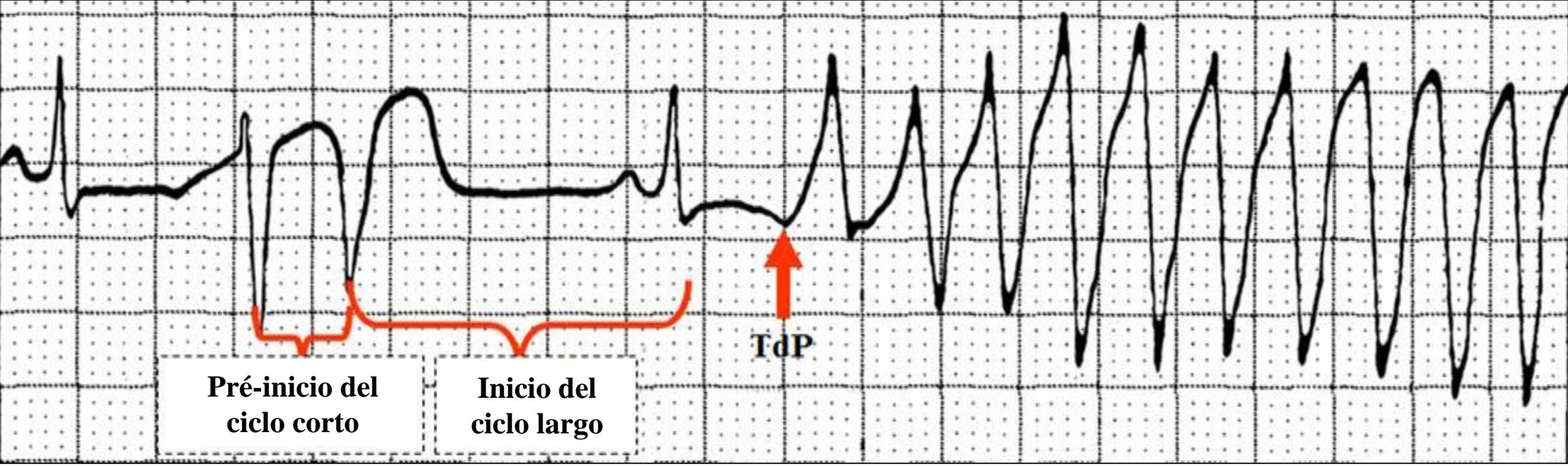


## Ejemplo típico de TdP en una tira de ECG



ECG. El eje del QRS de la TV cambia 180 grados.

TdP se caracteriza por: Estar asociado a un intervalo QT largo adquirido o congénito, posibilidad de supresión después de un  $>$  de la FC. Inicio: por extrasístole de acoplamiento largo, retardado o telediastólico. Frecuente después de pausas por secuencia "larga-corta" o en bradiarritmias, bloqueo AV completo y prolongación repentina del intervalo PR. TdP que comenzó por intoxicación con quinidina. El ciclo interrumpido por TdP es más largo que el ciclo anterior.



**Pré-inicio del ciclo corto**

**Inicio del ciclo largo**

**TdP**

Fármaco	Tipo	Estado y mecanismos	Recomendaciones	Efectos colaterales
<b>Azitromicina</b> <b>Ratiopharm<sup>R</sup></b> 500 mg de azitromicina (1 comprimido) una vez al día durante 3 días, Dosis total 1500 mg	antibióticos. macrólido	<p>Los pacientes tratados en SP que estaban en casa, con síntomas sospechosos de Covid-19, durante más de tres días, fueron invitados a participar en el experimento. En total, 636 voluntarios, con una edad promedio de 62 años, aceptaron. Asociación de hidroxiclороquina + azitromicina se ofreció a todos: 412 acordaron recibir tratamiento en el hogar, mientras que 224 se negaron. Todos fueron monitoreados diariamente por telemedicina.</p> <p>Resultado: el 1.9% del grupo que tomó las píldoras requirió hospitalización, contra el 5.4% de los que no las ingirieron. Los beneficios serían mayores cuando los participantes comenzaron el tratamiento antes del séptimo día del inicio de los síntomas.</p>	Estudio sin metodología comparative entre dos grupos	<p><i>Muy frecuentes: &gt;1 de cada 10 personas</i></p> <p>Diarrea</p> <p><i>Frecuentes; ≤1 de cada 10 personas:</i> Cefalea, vómito, náuseas, dolor abdominal, leucopenia, y bicarbonato en sangre</p> <p><i>Poco frecuentes: ≤1 de cada 100 personas</i></p> <p>Candidiasis vaginal, neumonía, Infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis), disnea, precordialgia, respiración sibilante y tos, rinitis, leucopenia, hinchazón de manos y pies, reacciones alérgicas, anorexia, nerviosismo, insomnio</p>

Fármaco	Tipo	Estado y mecanismos	Recomendaciones	Efectos colaterales
<b>Remdesivir</b> La FDA, en los USA, ha aprobado urgentemente el uso de remdesivir para el tratamiento de casos severos de Covid-19,	<b>Antiviral</b>	Interferes with virus RNA polymerases to inhibit virus replication, and was used for Ebola virus outbreak	Siendo testado en testes clínicos	
<b>Lopinavir/Ritonavir</b>	<b>Antiviral</b>	Aprovados para HIV	Resultados inconsistentes	
<b>Favipiravir o T-705 Avigan</b> Aprobado en Japón desde 2014 Toyama Chemical (grupo Fujifilm) de Japón. Es un derivado de la pirazinamida	<b>Antiviral</b>	Inhibe la polimerasa del RNA viral y así interfiere con la replicación viral. Se convierte en ribofuranosil-trifosfato por enzimas celulares, la cual inhibe de forma selectiva la RNA polimerasa de los virus ARN, sin producir toxicidad aparentemente sobre las células de mamífero ni inhibir en ellas la síntesis de DNA ni RNA celular.	Eficacia comprobada contra la Covid-19, virus de la gripe, del Nilo Occidental, de la fiebre amarilla, de la fiebre aftosa y otros flavivirus, arenavirus, bunyavirus, alfavirus, enterovirus y el virus de la fiebre del Valle del Rift.	La información de toxicidad con respecto al favipiravir en humanos no está fácilmente disponible..Ver siguiente slide toxicidad en monos y ratones.
<b>EIDD-2801</b>	<b>Antiviral</b>	Es incorporado durante la síntesis de RNA y entonces inhibiendo la replicación viral	Preparado para trials clínicos	
<b>Plasma de convalescente</b>	<b>Antiviral</b>	Introduce anticuerpos protectivos contra el virus	Eficacia comprobada	

Según los estudios de toxicidad de dosis única, se estima que la dosis letal para favipiravir oral y EV en ratones es > 2000 mg / kg.

La dosis letal en perros y monos es > 1000 mg / kg. 18 Los síntomas de sobredosis parecen incluir, pero no se limitan a, **reducción de peso corporal, vómitos y disminución de la actividad locomotora.**

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros, ratas y monos, los hallazgos notables después de la administración de favipiravir oral incluyeron: efectos adversos en los tejidos hematopoyéticos, como la **disminución de la producción de glóbulos rojos (RBC) y aumentos en los parámetros de la función hepática, como la aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), alanina aminotransferasa (ALT) y bilirrubina total, y aumento de la vacuolización en los hepatocitos.**

También se observó **toxicidad testicular.**

Se sabe que el favipiravir es **teratogénico**; evitar en sospecha un embarazo

Fármaco	Tipo	Estado y mecanismos	Recomendaciones
Tcilizumab	mAb Anticuerpos monoclonales	Humanized mAb targeting IL-6	Siendo testado en trials clínicos
Sarilumab	mAb	Humanized mAb targeting IL-6	Siendo testado en trials clínicos
Bevacizumab	mAb	Humanized mAb targeting VEGF	Siendo testado en trials clínicos

Anticuerpos monoclonales (**mAbs**) biosimilares. Son grandes proteínas con estructuras complejas utilizadas por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar objetos extraños, como bacterias, virus. Como punto de partida, los medicamentos biosimilares son fármacos biológicos. ¿qué son los fármacos biológicos? son todas aquellas sustancias utilizadas para el tratamiento de una enfermedad que son producidas única y exclusivamente a partir de seres vivos. Un medicamento biosimilar es de origen biológico que se produce en un organismo vivo mediante un procedimiento equivalente al de cualquier fármaco biológico, siguiendo los mismos criterios de calidad. De ahí que se llamen biosimilares. sson fármacos biológicos “equivalentes” en términos de calidad, eficacia y seguridad a un medicamento innovador de referencia.

Pero si desconfiamos de las ‘copias’ en otros sectores como la alimentación, ¿cómo no vamos a hacerlo en el sanitario? ¿Quién avala que estos medicamentos sean realmente “equivalentes” y tengan los mismos efectos que los fármacos biológicos? Lo primero no estamos hablando de meras copias. Además, la garantía se basa en que los biosimilares se producen de acuerdo con unas exigencias específicas establecidas por las dos principales agencias reguladoras en el ámbito de los fármacos: la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y FDA. Estas exigencias certifican que los biosimilares tengan una calidad, eficacia y seguridad comparables al medicamento innovador de referencia. Es decir, el biológico en el que se ‘basa’ el biosimilar. ¿Por qué son importantes los medicamentos biosimilares? Por servir al tratamiento del cáncer. Los biosimilares van a ser clave. Sus principales usos se dan en el ámbito de la oncología, las enfermedades autoinmunes o la hematología. Además, los bajos precios a los que se comercializan van a suponer que estos tratamientos sean mucho más asequibles para los sistemas sanitarios. ¿Os imagináis lo que esto implica para los pacientes de cáncer? cáncer o la artritis reumatoide. En términos más simples, los mAbs son ‘escudos’ que el sistema inmunitario utiliza para combatir cancer , y artritis reuamtoide .

Fármaco	Tipo	Estado y mecanismos	Recomendaciones	Efectos colaerales
rhACE2, <b>enzima convertidora de angiotensina humana recombinante</b>	Bloqueante del ACE2(enzima conversora de angiotensina 2)	Se une complemento con la proteína S al virus, y así protege los pulmones del hospedero del ataque viral	Está siendo testado en testes clínicos	

Durante la propagación del coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo, informes aún emergentes y que necesitan un análisis completo indican que pacientes con hipertensión, cardíacos, diabéticos y ancianos. Muchos de esos pacientes son tratados con bloqueadores del sistema renina angiotensina. Debido a que la proteína ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) es el receptor que facilita la entrada del coronavirus en las células, se ha popularizado la idea de que el tratamiento con bloqueadores del sistema renina-angiotensina podría aumentar el riesgo de desarrollar una infección por coronavirus aguda grave y mortal. **EACE2 en su forma completa es una enzima unida a la membrana, mientras que su forma más corta (soluble) circula en la sangre a niveles muy bajos. Como monoxipeptidasa, ACE2 contribuye a la degradación de varios sustratos, incluidas las angiotensinas I y II. L**

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no inhiben la ECA2 porque la ECA y la ECA2 son enzimas diferentes. Aunque se ha demostrado que los bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo 1 aumentan la regulación de ACE2 en animales experimentales, la evidencia no siempre es consistente y difiere entre los diversos bloqueadores de receptores de angiotensina II tipo 1 y los diferentes órganos.

Además, no hay datos que respalden la idea de que la administración de inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 facilite la entrada del coronavirus al aumentar la expresión de la ECA2 en animales o humanos. De hecho, los datos en animales respaldan la expresión elevada de ACE2 que confiere potenciales efectos protectores pulmonares y cardiovasculares.

En resumen, según la evidencia disponible actualmente, el tratamiento con bloqueadores del sistema renina-angiotensina no debe suspenderse debido a preocupaciones con la infección por coronavirus.

Fármaco	Tipo	Estado y mecanismos	Recomendaciones
Baricitinib <b>Olumiant</b> <sup>R</sup> 2 mg 1 x día	“JAK Inhibidor” Janus kinase Inhibidores de la quinasa Janus	Atenúa la respuesta proinflamatoria al inhibir JAK y bloquea la entrada del virus en las células huésped a través de la inhibición	Siendo testado en testes clínicos Efectos colaterales prox slide

## Tabla. Inhibidores de JAK disponibles para el uso en la actualidad

Nombre	Objetivo	Autorización de la FDA/EMA	Posología
Tofacitinib	JAK 1/3	<ul style="list-style-type: none"> <li>11/2012, 03/2017 para la artritis reumatoide moderada o grave</li> <li>12/2017 para la artritis psoriásica</li> </ul>	5 mg dos veces al día
Ruxolitinib	JAK 1/2	<ul style="list-style-type: none"> <li>11/2011 para la mielofibrosis</li> <li>12/2014 para la policitemia vera</li> </ul>	5-25 mg dos veces al día
Baricitinib	JAK 1/2	<ul style="list-style-type: none"> <li>06/2018, 02/2017 para la artritis reumatoide moderada o grave</li> </ul>	2, 4 mg cada día

Los **inhibidores JAK** clásicos son fármacos seguros y que ya están aprobados para la artritis reumatoide y está en vías su aprobación en la psoriasis cuando sólo hay afectación de la piel. Novedad para alopecia arata recuperación capilar Los Inhibidores de la quinasa Janus, también conocidos como inhibidores de JAK o jakinibs,<sup>1</sup> ] son un tipo de medicamento que funciona mediante la inhibición de la actividad de una o más de las enzimas quinasas de la familia de quinasas Janus (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2), interfiriendo así con la vía de señalización JAK-STAT. Estos inhibidores tienen aplicación terapéutica en el tratamiento de cáncer y enfermedades inflamatorias. Las citoquinas juegan un papel clave en el control del crecimiento celular y la respuesta inmune. Muchas citoquinas funcionan mediante la unión y la activación de los receptores de citocinas del tipo I y del tipo II. Estos receptores, a su vez dependen de la Janus quinasa (JAK) que son de la familia de enzimas para la transducción de señales. Por lo tanto, fármacos que inhiben la actividad de JAK bloquean la señalización de citoquinas.<sup>1</sup>

Herpes zóster: ardor, entumecimiento, hormigueo, picazón, erupción cutánea o ampollas; signos de un coágulo de sangre en el pulmón: dolor en el pecho, tos repentina, sibilancias, respiración rápida, tos con sangre; signos de un coágulo de sangre en la pierna: hinchazón, calor o enrojecimiento en un brazo o pierna; signos de perforación en el estómago o los intestinos: fiebre, dolor estomacal continuo, cambio en los hábitos intestinales; o signos de tuberculosis: fiebre, tos, sudores nocturnos, pérdida de apetito, pérdida de peso y sensación de cansancio.

Los efectos secundarios comunes pueden incluir: llagas en los labios (herpes labial); náusea; o síntomas de resfriado como nariz tapada, estornudos, dolor de garganta.

### **Ibuprofeno y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**

Un médico de Francia citó cuatro casos de pacientes jóvenes con COVID-19 y sin problemas de salud subyacentes que desarrollaron síntomas graves después de usar medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la etapa temprana de la enfermedad. Esta observación provocó el consejo contra el uso de ibuprofeno en esta condición. El ibuprofeno no debe usarse para controlar los síntomas, dicen médicos y científicos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) primero recomendó no usar ibuprofeno en COVID-19, sin embargo, volvió atrás de su propio consejo y actualizó su consejo pronto para decir que "Actualizado: la OMS ahora no recomienda evitar el ibuprofeno para los síntomas de COVID-19.

<https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>]

Varios estudios previos han mostrado un curso complicado con una mayor incidencia de empiema, cavitación pulmonar y estadía prolongada en la unidad de cuidados intensivos cuando se usaron medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con neumonía

### **Recomendación práctica basada en evidencia actual**

En general, parece razonable, pero no obligatorio, evitar el ibuprofeno y otros AINE en la infección por COVID-19 y usar acetaminofeno para controlar la fiebre y el dolor.



**Muchas gracias por su atención!**