

Protocolo para la prevención de arritmias ventriculares debido al tratamiento en pacientes con COVID-19

Protocol for the prevention of ventricular arrhythmias due to treatment in COVID-19 patients

Ángel Cueva-Parra, Diego Neach-de-la-Vega, William Ortiz-Solis, José Fernández-Domenech, Selene Lara-Aguilera, Sandra Chi-Pool, Guillermo Muñoz-Benavides, Gabriela Bustillos-García, Manlio Márquez-Murillo, Jorge Gómez-Flores, Moisés Levinstein-Jacinto, Celso Mendoza-G y Santiago Nava-Townsend*

Servicio de Electrofisiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Justificación

Actualmente se están llevando muchos ensayos clínicos en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) con la intención de probar fármacos que sean útiles para su manejo¹. Algunos de estos se asocian a la prolongación del tiempo de repolarización ventricular cardiaca (evidenciado en el electrocardiograma convencional como prolongación del intervalo QT), ello ocurre por alteración de diversos canales iónicos de la membrana celular en los miocitos cardiacos^{2,3}.

La prolongación del intervalo QT predispone a la aparición de arritmias ventriculares que pueden causar la muerte. La arritmia que está más relacionada a la prolongación del intervalo QT es la taquicardia ventricular helicoidal o torsión de puntas, que puede degenerar rápidamente en fibrilación ventricular⁴. Por otro lado, es importante mencionar que por cada 10 ms de prolongación del intervalo QT el riesgo de torsión de puntas incrementa en un 7%⁴.

Los pacientes con COVID-19 podrían llegar eventualmente a desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda, la cual requerirá ventilación mecánica y manejo

en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Debido a su estado crítico, alteraciones electrolíticas secundarias a ese estado y a los múltiples medicamentos empleados, los pacientes en UCI pueden presentar QT prolongado. Se ha reportado que hasta el 28% de los pacientes admitidos en una UCI tienen intervalo QT prolongado y que uno de cada cinco pacientes tiene intervalo QT corregido (QTc) mayor de 500 ms al momento de su admisión en la UCI⁵.

Algunas de los fármacos que están demostrando utilidad en el manejo de pacientes con COVID-19 son la hidroxiquina y la azitromicina; ambas pueden prolongar el intervalo QT y predisponer a los pacientes a arritmias malignas^{2,3}. Si bien el riesgo de prolongar el QT tras el uso de estos medicamentos es bajo (alrededor del 1%), el número de pacientes con COVID-19 se eleva día a día; actualmente la cifra mundial de casos supera los 400,000, si todos ellos recibieran estos medicamentos, se esperaría que al menos 4,000 pacientes prolonguen el QT². Por todo lo expuesto anteriormente y en el contexto de la epidemia mundial de COVID-19 que también está azotando México, nuestro servicio ha elaborado este protocolo.

Correspondencia:

*Santiago Nava Townsend

E-mail: santiagonavat@hotmail.com

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 01-05-2020

Fecha de aceptación: 08-05-2020

DOI: 10.24875/ACM.M20000070

Disponible en internet: 26-05-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(Supl):56-61

www.archivoscardiologia.com

Fundamentos teóricos

El intervalo QT y el riesgo para arritmias ventriculares

El intervalo QT es la representación electrocardiográfica tanto de la despolarización como de la repolarización de los miocitos cardiacos. Este intervalo puede variar a lo largo del día y también experimenta variaciones en función de la frecuencia cardiaca^{6,7}. Se han elaborado múltiples fórmulas para corregir el intervalo QT en función de la frecuencia cardiaca. En 1920 Bazzet describió un método práctico para poder determinar el QT_c, denominado fórmula de Bazzet:

$$\text{QT corregido} = \frac{\text{QT medido}}{\sqrt{\text{Intervalo RR}}}$$

El intervalo QT puede ser prolongado por múltiples medicamentos que generan directa o indirectamente inhibición de los canales iónicos de potasio (I_k). La inhibición de estos canales traerá consigo una prolongación anormal de la fase 3 del potencial de acción, lo que se traduce electrocardiográficamente como alteraciones de la onda T o aparición de la onda U. La prolongación de la fase 3 puede conllevar posdespolarizaciones tempranas, debido a la activación de canales de calcio que permiten el ingreso de este dentro de la célula; esto último es lo que genera arritmias ventriculares, fundamentalmente torsión de puntas⁴.

Existen pacientes con alteraciones de canales iónicos debido a mutaciones genéticas que condicionan una prolongación patológica del intervalo QT, esta condición se denomina síndrome de QT largo. Actualmente existen múltiples tipos de este síndrome y es una de las patologías hereditarias que se asocian con mayor frecuencia a muerte súbita. Se debe tener mucha precaución con los fármacos que se les prescriben a estos pacientes, ya que podrían prolongar aún más el intervalo QT y precipitar arritmias malignas⁷. Por el momento no hay reportes de casos de pacientes con síndrome de QT largo y COVID-19, pero en el caso que se presente alguno habrá que tener mucha precaución con los fármacos que se empleen. Incidencia de QT largo y posibilidad de esto en infecciones masivas COVID.

Medición correcta del intervalo QT

Es muy importante realizar una buena medición del intervalo QT. Uno de los errores más frecuentes al momento de aplicar la fórmula de Bazzet es no colocar

el intervalo RR en segundos. En la figura 1 se muestra un ejemplo de la medición correcta del intervalo QT; en este ejemplo el paciente tiene una frecuencia cardiaca de 63 latidos por minuto, y por consiguiente un intervalo RR de 960 ms, que transformado a segundos sería 0.96 segundos⁸.

Finalmente hay que mencionar que el intervalo QT debe medirse en las derivadas precordiales, idealmente en la derivada V5⁸.

Hidroxycloquina y azitromicina para pacientes con COVID-19

Recientemente en Francia Philippe Gautret, et al. llevaron a cabo un ensayo clínico en pacientes con COVID-19, en el cual emplearon hidroxycloquina y azitromicina, basados en sus propiedades inmunomoduladoras demostradas previamente en estudios *in vitro*. Se encontró que la asociación hidroxycloquina-azitromicina era útil para disminuir la carga viral en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, el empleo de estos fármacos es una alternativa razonable para el manejo de esta enfermedad. Cabe señalar que la duración del tratamiento fue de siete días y que se excluyeron pacientes con alergia a la hidroxycloquina, con retinopatía y con QT prolongado³.

La hidroxycloquina es fármaco con muchas aplicaciones clínicas, fundamentalmente en la malaria y enfermedades reumáticas. Uno de sus efectos adversos es la inhibición del canal de potasio KCNH2 (el mismo que está afectado en el síndrome de QT largo tipo 2) y por ende puede prolongar el intervalo QT².

La azitromicina es un macrólido de amplio espectro muy útil no solo por sus propiedades bactericidas, sino también inmunomoduladoras, en diversos tipos de infecciones. Entre sus efectos adversos destacan los gastrointestinales, toxicidad hepática y prolongación del intervalo QT. Un estudio demostró que la azitromicina era un factor de riesgo para prolongación severa del QT (definida como mayor o igual de 500 ms) con una *odds ratio* de 1.43 fundamentalmente en adultos mayores⁹.

Antivirales

Otras de las estrategias que se están usando en la actualidad es el uso de antivirales, dentro de los cuales destacan el lopinavir y el ritonavir. Estos fármacos tienen muchos efectos adversos e interacciones farmacológicas; uno de los efectos adversos más reconocido es la prolongación del intervalo PR, que pudiera llegar

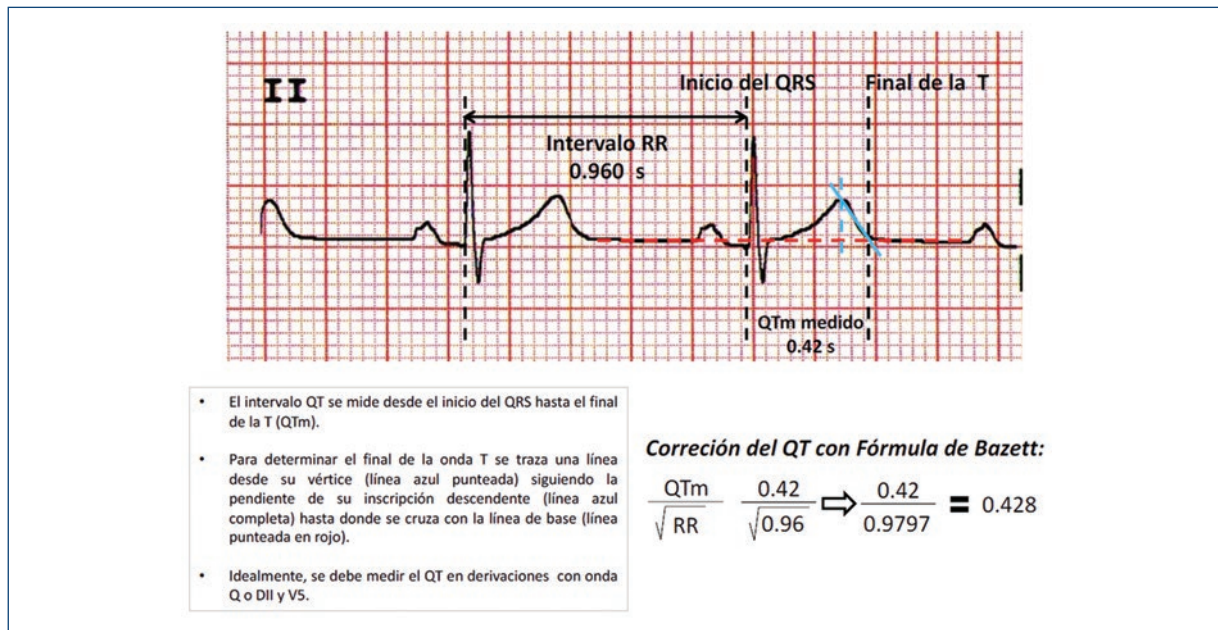


Figura 1. Medición correcta del intervalo QT.

incluso a bloqueo auriculoventricular (AV) de tercer grado, y del intervalo QT, que puede ocasionar torsión de puntas. Estas alteraciones de la conducción AV y la prolongación del QT son más frecuentes en pacientes con alteraciones de la conducción de base y que toman otros fármacos que prolongan el QT. Por último, debido a que el lopinavir y el ritonavir inhiben la enzima del citocromo CYP3A4, pueden incrementar los efectos adversos de otros medicamentos, como por ejemplo los anticoagulantes orales rivaroxabán y apixabán, así como del antiagregante plaquetario ticagrelor¹⁰.

Otros fármacos antivirales como la ribavirina y el remdesivir también se encuentran en estudio y parecen tener un mejor perfil de seguridad y menor cantidad de interacciones farmacológicas¹⁰.

Riesgo para QT prolongado inducido por fármacos y riesgo de arritmias ventriculares

No todos los pacientes hacen prolongación evidente del intervalo QT tras el uso de diversos medicamentos, existe una respuesta individualizada en cada paciente. Es por ello que es importante estratificar el riesgo para poder determinar de manera más precisa quiénes podrían presentar una prolongación evidente del QT⁵.

En el año 2014 Tislade, et al. validaron un sistema de puntuación para determinar qué pacientes pueden

Tabla 1. Sistema de puntuación para predecir prolongación del intervalo QTc por fármacos (puntuación Tislade)

Factores de riesgo	Puntuación
Edad ≥ 68 años	1
Sexo femenino	1
Empleo de diuréticos de asa	1
Potasio sérico ≤ 3.5 mEq/l	2
QTc al momento de la admisión ≥ 450 ms	2
Infarto agudo de miocardio reciente	2
Uso de un fármaco que prolonga el QT	3
Uso de dos o más fármacos que prolongan el QT	3
Sepsis	3
Insuficiencia cardiaca	3
Puntuación máxima	21

presentar una prolongación significativa del intervalo QT tras el uso de ciertos medicamentos (Tabla 1). Fue empleado en pacientes en UCI y resultó útil en la prevención de la aparición de intervalo QT mayor o igual de 500 ms y/o para determinar un incremento de 60 ms respecto al intervalo QT basal^{11,12}.

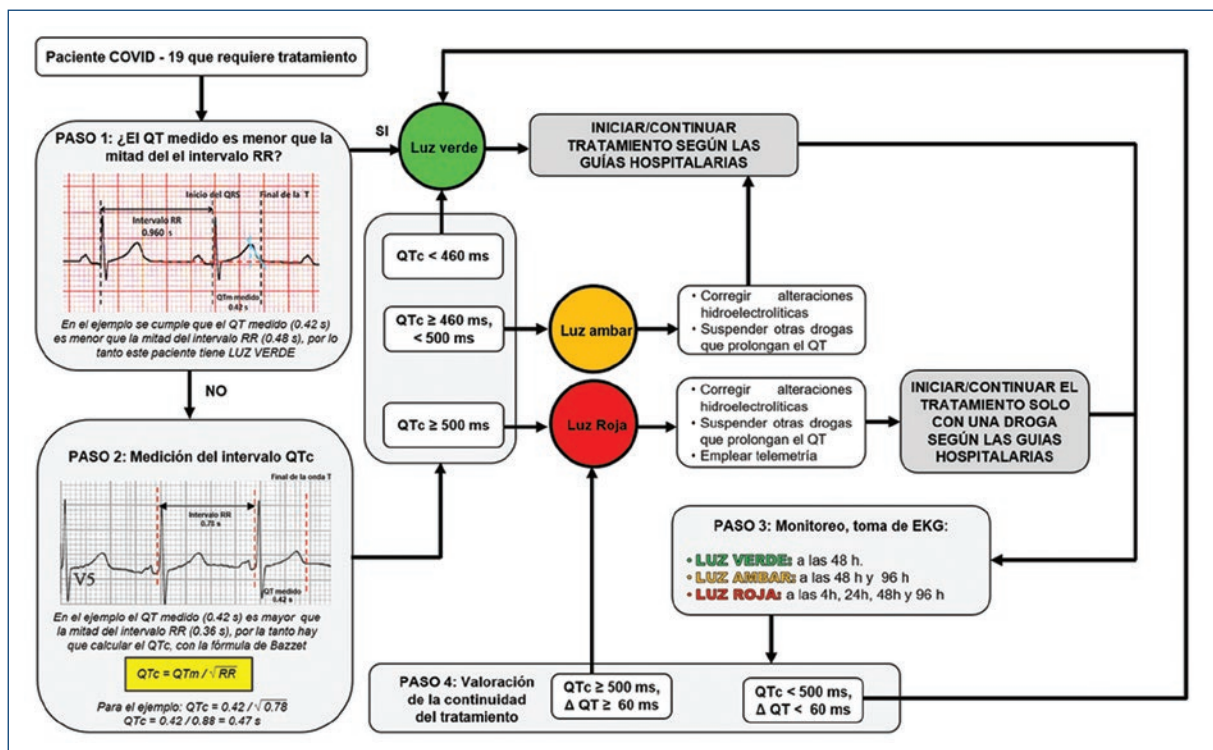


Figura 2. Algoritmo de manejo de los pacientes con COVID-19 que requieren tratamiento (adaptada de Giudicessi, et al., 2020²).

QTc: QT corregido; EKG: electrocardiograma.

Existen puntos de corte de este score. El riesgo puede ser bajo (menor de 7 puntos), medio (de 7 a 10 puntos) o alto (mayor o igual de 11 puntos) (Tabla 2). El riesgo para presentar QTc mayor o igual de 500 ms o prolongación de 60 ms o más es del 15% para el grupo de bajo riesgo, del 37% para el grupo de riesgo moderado y del 73% para el grupo de alto riesgo^{11,12}.

Debido a la pandemia actual, recientemente Giudicessi, et al. han elaborado un protocolo de manejo para pacientes COVID-19 con la intención de evitar arritmias ventriculares secundarias a la prolongación del intervalo QT por el uso de fármacos para el manejo de estos pacientes (Fig. 2)². La estratificación del riesgo se basa fundamentalmente en la medición del QT:

- Pacientes con QTc menor de 460 ms (semáforo con luz verde). Son el grupo de bajo riesgo para arritmias ventriculares y en ellos se puede iniciar el tratamiento con un fármaco o los dos.
- Pacientes con QTc mayor o igual de 460 ms, pero menor de 500 ms (semáforo con luz amarilla). Son el grupo de riesgo moderado para arritmias ventriculares y en ellos se deben vigilar estrechamente variables que alargan el QT, como el uso de otros fármacos, alteraciones electrolíticas, etc.

Tabla 2. Riesgo según la puntuación Tislade

Tipo de riesgo	Puntuación
Bajo	0 a 6 puntos
Medio	7 a 10 puntos
Alto	11 a 21 puntos

- Pacientes con QTc mayor o igual de 500 ms (semáforo con luz roja). Son el grupo de riesgo alto para arritmias ventriculares, en ellos debe usar el tratamiento únicamente si el beneficio supera el riesgo.

Por otro lado, la forma más sencilla de valorar el riesgo y quizás un poco más práctica es considerar si el intervalo QT es menor de la mitad del intervalo RR precedente; si se cumple que sí lo es, el QTc siempre será menor de 460 ms, lo cual indica que el paciente tiene luz verde para el inicio del tratamiento².

Por el contrario, los pacientes con QTc basal mayor o igual a 500 ms antes del inicio del tratamiento sin la presencia de ninguna otra alteración de la conducción tienen luz roja, es decir, poseen riesgo alto de TV/F. En

ellos se deberán descartar causas secundarias como alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia) y discontinuar los fármacos innecesarios que pueden prolongar el QT, colocar telemetría, monitorizar cercanamente y si el beneficio del tratamiento supera el riesgo, considerar iniciar solo hidroxicloroquina y esperar con la azitromicina².

Por último, si la terapia combinada con hidroxicloroquina y azitromicina que se inició en un paciente con luz verde prolonga el QT más de 60 ms, entonces se estará clasificando como un reactor de QT. El caso se deberá evaluar y considerar si debe o no continuar con la azitromicina y mejorar todas las variables que puedan prolongar el QT, como se comentó anteriormente².

Manejo de los pacientes

Una vez identificado el paciente con COVID-19 y con indicación de recibir hidroxicloroquina y/o azitromicina se deben seguir los siguientes pasos previamente al inicio de estos fármacos para determinar si pueden recibirlas o no, descartando obviamente a los pacientes con síndrome de QT largo.

Primer paso: determinar si el intervalo QT medido es menor de la mitad del intervalo RR

Para este primer paso se deberá formular la siguiente pregunta: ¿el QT medido es menor de la mitad del intervalo RR? Si la respuesta es «sí», este paciente tendrá luz verde para iniciar el tratamiento que se crea conveniente (hidroxicloroquina, azitromicina o antivirales) y aquí concluye la evaluación para estos pacientes. Si la respuesta es «no», se deberá pasar al siguiente paso, que es la estratificación del riesgo basado en la medición del QTc.

Segundo paso: estratificación del riesgo para el inicio del tratamiento

1. Tomar un electrocardiograma de 12 derivadas, medir el intervalo QT en la derivada V5 y corregirlo con la fórmula de Bazget, así como niveles de electrolitos séricos (K^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2}).
2. Con las mediciones del QTc determinar qué color de luz tiene nuestro paciente según el semáforo anteriormente mostrado (véase la fórmula para corregir el QT en pacientes con QRS ancho):
 - a. Los pacientes con QTc menor de 460 ms poseen luz verde; es decir, pueden recibir los dos fármacos en combinación.

- b. Los pacientes con QTc mayor o igual de 460 pero menor de 500 ms poseen luz ámbar; es decir, ellos podrían recibir uno o los dos fármacos en combinación, valorando la relación entre riesgo y beneficio, corrigiendo alteraciones hidroelectrolíticas si están presentes y suspendiendo otros fármacos que prolongan el QT y que no son necesarios al momento.
 - c. Los pacientes con QTc mayor o igual de 500 ms poseen luz roja; es decir, ellos solo pueden recibir uno de los dos fármacos, valorando la relación entre riesgo y beneficio.
3. Otra alternativa válida puede ser aplicar el sistema de puntuación para predecir la prolongación del intervalo QTc por fármacos (Tabla 1) y determinar el riesgo según la puntuación (Tabla 2), considerando todos los fármacos que se encuentra recibiendo el paciente. Los pacientes de bajo riesgo tendrán luz verde, los pacientes de riesgo moderado tendrán luz ámbar y los de alto riesgo, luz roja.

Tercer paso: monitorización y seguimiento

1. Monitoreo electrocardiográfico:
 - a. En los pacientes con luz verde el siguiente control con electrocardiograma será a las 48 horas. No requieren otro electrocardiograma salvo juicio clínico del médico tratante.
 - b. En los pacientes con luz ámbar el siguiente control con electrocardiograma será a las 48 horas y luego a las 96 horas. No se requiere otro electrocardiograma, salvo juicio clínico del médico tratante.
 - c. En los pacientes con luz roja, el control con electrocardiograma será a las 4 horas de la primera dosis del medicamento, luego a las 24 horas, luego a las 48 horas y luego a las 96 horas. No requieren otro electrocardiograma salvo juicio clínico del médico tratante.
2. Monitoreo de electrolitos séricos:
 - a. En los pacientes con luz verde el siguiente control de electrolitos séricos será a las 48 horas de iniciado el tratamiento y se corregirán de ser necesario. Posteriormente no se requieren controles, salvo juicio del médico tratante.
 - b. En los pacientes con luz ámbar y roja el siguiente control de electrolitos séricos será a las 24 horas de iniciado el tratamiento y se corregirán de ser necesario; el siguiente control será a las 96 horas de iniciado el tratamiento y se corregirá de ser necesario. Posteriormente no se requieren controles, salvo juicio del médico tratante.

Cuarto paso: valoración de la continuidad del tratamiento

1. En pacientes que reciben hidroxiclороquina y/o azitromicina deberá suspenderse primero la azitromicina solo en los siguientes casos:
 - a. Presencia de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular luego de iniciado el tratamiento.
 - b. Hallazgo de intervalo QTc ≥ 500 ms en los controles.
 - c. Incremento de 60 ms del intervalo QT con respecto al intervalo QT basal.
2. Posteriormente valorar la necesidad de continuar o no la hidroxiclороquina, tomando en cuenta la relación entre riesgo y beneficio, lo cual queda a juicio del médico tratante. Es importante además corregir todos los factores que puedan prolongar el QT.
3. De no cumplir las condiciones anteriormente mencionadas se puede continuar el tratamiento de manera segura.

Consideraciones especiales

Pacientes portadores de dispositivos de estimulación cardíaca o QRS ancho

Los pacientes portadores de dispositivos cardíacos o con alteraciones de la conducción intraventricular que generen QRS ancho (definido como mayor o igual de 120 ms) tienden a tener una pseudoprolongación del intervalo QT. En este grupo de pacientes se debe hacer el ajuste del intervalo QT según la duración del QRS². La fórmula para corregir el QT en pacientes con QRS ancho es la siguiente:

$$QTc \text{ ajustado para QRS ancho} = QTc - (QRS - 100 \text{ ms})$$

Por ejemplo, en un paciente con bloqueo de rama izquierda con QRS de 180 ms y QTc en 540 ms, impresionará que dicho intervalo está muy prolongado, pero al momento de corregirlo según la fórmula sería así: QTc ajustado para el QRS = $540 - (180 - 100)$, dando como resultado final 460 ms.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 disease is suspected [Internet]. World Health Organization; 2020 [consultado el 27 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
2. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolongation and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020 Apr 7. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024. [Epub ahead of print]
3. 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.* 2020 Mar 20:105949.
4. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J.* 2007;153(6):891-9.
5. Tisdale JE, Wroblewski HA, Overholser BR, Kingery JR, Trujillo TN, Kovacs RJ. Prevalence of QT interval prolongation in patients admitted to cardiac care units and frequency of subsequent administration of QT interval-prolonging drugs: a prospective, observational study in a large urban academic medical center in the US. *Drug Saf.* 2012;35(6):459-70.
6. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920;7:35-70.
7. Márquez MF. El síndrome de QT largo: una breve revisión del diagnóstico electrocardiográfico incluyendo la prueba de Viskin. *Arch Cardiol Mex.* 2012;82(3):243-7.
8. Asensio E, Acunzo R, Uribe W, Saad EB, Sáenz L. Recomendaciones para la medición del intervalo QT durante el uso de medicamentos para el tratamiento de infección por COVID-19. Actualizables de acuerdo con la disponibilidad de nueva evidencia [Internet]. Sociedad Latinoamericana del Ritmo Cardíaco (LAHRS), Colegio Colombiano de Electrofisiología, Sociedad Argentina de Electrofisiología Cardíaca (SADEC), Sociedad Brasileña de Arritmias Cardíacas (SOBRAC), Sociedad Mexicana de Electrofisiología Cardíaca (SOMECC). Disponible en: <https://www.sociedadsadec.org.ar/wp-content/uploads/2020/04/RECOMENDACIONES-PARA-LA-MEDICION-DEL-INTERVALO-QT-DURANTE-EL-USO-DE-MEDICAMENTOS-PARA-EL-TRATAMIENTO-DE-INFECCION-POR-COVID.pdf>
9. 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;2018:1574806.
10. 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.* 2020 Mar 18. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. [Epub ahead of print]
11. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(4):479-87.
12. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Overholser BR, Mourad NA, Trujillo TN, et al. Effectiveness of a clinical decision support system for reducing the risk of QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7(3):381-90.