

Journal Pre-proof

Utilidad y seguridad de la automonitorización electrocardiográfica durante el tratamiento con hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con COVID-19

Amaya García-Fernández Pablo Ramos-Ruiz Alicia Ibáñez-Criado
Óscar Moreno-Pérez Cristina Cambra-Poveda Juan Gabriel
Martínez-Martínez, en representación del Grupo de Investigación
COVID-19 Alicante



PII: S0300-8932(20)30486-3

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.recesp.2020.08.012>

Reference: RECESP 101430

To appear in: *Revista Española de Cardiología*

Received Date: 10 July 2020

Accepted Date: 25 August 2020

Please cite this article as: García-Fernández A, Ramos-Ruiz P, Ibáñez-Criado A, Moreno-Pérez Ó, Cambra-Poveda C, Martínez-Martínez JG, Utilidad y seguridad de la automonitorización electrocardiográfica durante el tratamiento con hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con COVID-19, *Revista Española de Cardiología* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.012>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Utilidad y seguridad de la automonitorización electrocardiográfica durante el tratamiento con hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con COVID-19

Usefulness and safety of self-electrocardiographic monitoring during treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in COVID-19 patients

Sr. Editor:

A pesar de la ausencia de evidencia sólida acerca de su eficacia, la hidroxiclороquina (HXQ) y la azitromicina (AZ) se han utilizado de manera generalizada como tratamiento de primera línea en la infección por el SARS-CoV-2, causante de la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19). El efecto de estos fármacos en el intervalo QT y su potencial para causar arritmias ventriculares polimorfas ha generado una creciente preocupación en la comunidad científica, por lo que, en espera de evidencia más robusta sobre su utilidad, es necesario utilizar estrategias que permitan utilizarlos con seguridad¹. Recientemente, la *Food and Drug Administration* ha recomendado utilizar dispositivos de monitorización a distancia no invasiva para facilitar el seguimiento de estos pacientes, lo que minimiza el contacto con el personal sanitario, reduce la sobrecarga asistencial y permite un uso más eficiente de los recursos². En este sentido, se ha propuesto el dispositivo KardiaMobile 6L, de AliveCor (California, Estados Unidos), que permite obtener un electrocardiograma (ECG) de 1 o 6 derivaciones, para determinar de manera sencilla y reproducible el intervalo QT corregido (QTc)³. Ya existen protocolos en nuestro país que apoyan su uso en estos pacientes⁴.

Durante los meses de marzo y abril de 2020, se realizó un estudio en nuestro centro para analizar el efecto del tratamiento con HXQ (combinada con AZ o no) en el intervalo QTc y la aparición de arritmias ventriculares en pacientes ingresados con neumonía por SARS-CoV-2 que presentaban criterios de alto riesgo de prolongación del QTc (sexo femenino, edad > 65 años, presencia de cardiopatía, enfermedad renal crónica, diabetes o toma de ambos fármacos en combinación). En cumplimiento de las recomendaciones de expertos³, se diseñó un protocolo para minimizar las complicaciones arrítmicas de los fármacos. Dicho protocolo incluía una serie de precauciones previas y durante el tratamiento: *a)* revisar la toma concomitante de otros fármacos que pudieran prolongar el QTc; *b)* corregir alteraciones hidroelectrolíticas; *c)* evitar la bradicardia, y *d)* llevar a cabo una estrecha monitorización electrocardiográfica. Se realizó un ECG de 12 derivaciones basal al ingreso, y durante el seguimiento se monitorizó el intervalo QTc mediante un registro de 6 derivaciones tomado por el dispositivo KardiaMobile 6L, a las 48 y las 96 h del inicio de los fármacos (o con mayor frecuencia si el QTc era > 480 ms, se observaba un incremento > 60 ms o el paciente presentaba síntomas con posible origen arrítmico). La unidad de arritmias instruyó al personal de enfermería responsable de estos pacientes mediante un vídeo explicativo sobre el empleo del KardiaMobile 6L. Posteriormente el propio paciente realizaba el registro, colocando el dispositivo en la rodilla o el tobillo izquierdos (como se muestra en la figura 1), tras una breve instrucción por enfermería, que desde fuera de la habitación registraba el ECG en una *tablet* y lo transfería a la historia clínica electrónica. Cuatro electrofisiólogos analizaban los registros y anotaban en la historia clínica los datos sobre el ECG, la medición del QTc y las recomendaciones sobre su tratamiento si lo consideraban necesario. Para aquellos casos en que el paciente era incapaz de realizar el registro por sí mismo o cuando el trazado no permitía la medición correcta del intervalo QTc, se realizaba un ECG de 12 derivaciones.

De 306 pacientes ingresados por neumonía por COVID-19, 186 recibieron HXQ y tenían algún criterio de alto riesgo. De estos, 78 se incluyeron en el protocolo de seguimiento electrocardiográfico (52 con combinación HXQ-AZ). El intervalo QTc basal era de 425 (400-447) ms. De todos los pacientes, 48

(61,5%) presentaron prolongación del QTc en ECG sucesivos; 18 (37,5%) en el grupo de HXQ sola y 30 (62,5%) con HXQ y AZ. Las características basales de la población se muestran en la tabla 1, así como la comparación entre los grupos con y sin prolongación de dicho intervalo.

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes en que se prolongó el QTc y los que no presentaron dicho incremento. La mediana de prolongación del QTc fue de 25,5 (16,8-57,5) ms, sin diferencias significativas entre los grupos con combinación de fármacos y con HXQ sola ($p = 0,38$). La mediana de duración del intervalo QTc durante el seguimiento fue 450 (436-462) ms. Presentaron una prolongación significativa del QTc (incremento ≥ 60 ms o QTc ≥ 500 ms) 10 pacientes (12,8%): 4 (5,1%) con HXQ y 6 (7,7%) con HXQ y AZ. De ellos, 5 pacientes (6,4%) interrumpieron la medicación por dicho motivo. En ninguno de nuestros pacientes se observaron arritmias ventriculares sostenidas o muertes de origen arritmico durante el seguimiento. Doce pacientes (15,4%) precisaron la realización de un ECG convencional por dificultad para interpretar el registro o imposibilidad de uso del dispositivo por limitación en la movilidad.

Según nuestra experiencia, tratar con HXQ y AZ a los pacientes ingresados con COVID-19 es seguro siempre que se tomen medidas para minimizar el riesgo arritmico, incluida una estrecha monitorización electrocardiográfica. Es por eso que, ante la significativa sobrecarga del sistema sanitario que ha supuesto la enfermedad y dada su alta tasa de transmisibilidad, pensamos que el registro del ECG por el propio paciente con dispositivos como el KardiaMobile 6L puede ser una estrategia sencilla y útil para evitar efectos proarrítmicos no deseados del tratamiento.

Agradecimientos

La realización de este estudio no habría sido posible sin la valiosa contribución de todo el personal sanitario implicado en el cuidado de nuestros pacientes con COVID-19. Los autores quieren agradecer especialmente la colaboración de José Luis Ibáñez Criado, Thomas Brouzet, Esperanza Merino de Lucas, Isabel Lillo Ródenas, Vicente Arrarte Esteban y las enfermeras implicadas en la obtención de los registros: Eunice González Ríos, Cristina Sogorb Garri, Regina S. Cardoso Monteiro y Norma Pérez Carpio.

Amaya GARCÍA-FERNÁNDEZ ^{a,*}, Pablo RAMOS-RUIZ ^a, Alicia IBÁÑEZ-CRIADO ^a, Óscar MORENO-PÉREZ ^{b,c}, Cristina CAMBRA-POVEDA ^a y Juan Gabriel MARTÍNEZ-MARTÍNEZ ^a, en representación del Grupo de Investigación COVID-19 Alicante ^o

^a*Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España*

^b*Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España*

^c*Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España*

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ama_garcia@hotmail.com (A. García-Fernández).

°Se puede consultar la lista de los investigadores del grupo COVID-19 Alicante en el material adicional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai MC. QT prolongation, torsades de pointes and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.008>.
2. Food and Drug Administration. Enforcement policy for non-invasive remote monitoring devices used to support patient monitoring during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) public health emergency. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enforcement-policy-non-invasive-remote-monitoring-devices-used-support-patient-monitoring-during>. Consultado 8 Jul 2010.
3. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>.
4. Torres N, Álvarez L, Iriarte A, Barreto V, Valdivia D, Hernández JS. Control electrocardiográfico del intervalo QT mediante dispositivo portátil en pacientes ingresados por COVID-19. Propuesta de protocolo. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:771-773.

Tabla 1

Características generales de los pacientes ingresados con COVID-19 y seguimiento electrocardiográfico con el dispositivo KardiaMobile 6L (n = 78)

	Población total (n = 78)	Prolongación del QTc (n = 48)	Ausencia de prolongación (n = 30)	p
Características demográficas				
<i>Edad (años)</i>	68,5 (55,0-78,2)	69,0 (54,2-80,0)	66,5 (56,5-75,0)	0,39
<i>Edad ≥ 65 años</i>	47/78 (60,3)	30/48 (62,5)	16/30 (53,3)	0,61
<i>Sexo</i>				
Varones	46/78 (59,0)	28/48 (58,4)	18/30 (60,0)	
Mujeres	32/78 (41,0)	20/48 (41,3)	12/30 (40,0)	0,88
Comorbilidades				
Hipertensión	38/77 (49,3)	21/47 (44,6)	17/30 (56,7)	0,27
Diabetes mellitus	17/78 (21,8)	12/48 (25,0)	5/30 (16,7)	0,38
Obesidad	20/64 (31,2)	11/37 (29,8)	9/30 (33,3)	0,76
Enfermedad cardiovascular	9/78 (11,5)	6/48 (12,5)	3/30 (10,0)	0,74
Insuficiencia cardiaca congestiva	10/78 (12,8)	5/48 (10,4)	5/30 (16,7)	0,43
Enfermedad coronaria	6/78 (7,7)	4/48 (8,3)	2/30 (6,7)	0,79
Enfermedad renal crónica	21/69 (31,4)	17/44 (38,4)	8/30 (26,7)	0,24
Enfermedad pulmonar crónica	21/78 (27,0)	13/48 (27,1)	8/30 (26,7)	0,79
Índice de comorbilidad de Charlson	3,0 (2,0-5,0)	3,5 (2,0-5,0)	3,0 (2,0-5,0)	0,52
Índice de Charlson ≥ 3	49/78 (62,8)	31/48 (64,6)	18/30 (60,0)	0,68
Ingreso				
<i>Opacidades pulmonares en radiología > 50%</i>	12/72 (16,7)	9/43 (20,9)	3/30 (10,0)	0,08

<i>Potasio (mmol/l)</i>	4,1 (3,8-4,3)	4,0 (3,7-4,2)	4,1 (3,9-4,3)	0,42
<i>Calcio (mg/dl)</i>	8,7 (8,4-9,1)	8,7 (8,6-9,0)	8,7 (8,4-9,1)	0,18
<i>PCR (mg/dl)</i>	6,52 (2,32-12,77)	6,26 (2,23-13,29)	7,22 (3,31-12,77)	0,71
<i>NT-proBNP (pg/ml)</i>	180,0 (46,75-1.009,75)	176,0 (66,0-1.138,0)	183,0 (36,5-924,0)	0,65
<i>CK (U/l)</i>	78,0 (56,0-148,0)	79,0 (56,0-153,0)	71,0 (56,0-141,5)	0,98
<i>TnT-us (ng/l)</i>	14,5 (6,8-25,0)	15,0 (8,0-26,0)	13,0 (5,5-25,0)	0,68
<i>Dímero D (μg/ml)</i>	0,65 (0,39-1,08)	0,74 (0,29-1,28)	0,57 (0,35-0,87)	0,08
<i>Ferritina (μg/l)</i>	864,0 (370,8-1.220,0)	880,0 (465,0-1.508,5)	859,5 (348,7-1.077,7)	0,08
<i>Procalcitonina (ng/ml)</i>	0,1 (0,05-0,2)	0,1 (0,06-0,2)	0,08 (0,04-0,2)	0,43
<i>Linfocitos (cél./μl)</i>	1.055 (790-1.055)	1.055 (800-1.390)	1.090 (697,5-1.557,5)	0,56
<i>Toma de otros fármacos que prolonguen el QTc</i>	34/78 (43,6)	23/78 (48,0)	11/30 (36,7)	0,33

CK: creatincinasa; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TnT-us: troponina T de alta sensibilidad.

Los valores expresan n/N (%) o media (intervalo).

Figura 1. Medición del intervalo QTc en un registro electrocardiográfico realizado con el dispositivo KardiaMobile 6L. QTc: intervalo QT corregido.

Journal Pre-proof