

Alteración cardíaca en profesional sanitario con SARS-Cov2 tratado con hidroxiclороquina

DÍAZ-GAGO A, VÉLEZ-DÍAZ-PALLARES M, MIHAELA-PIRLITU A, ÁLVAREZ-DÍAZ A
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid (España)

Fecha de recepción: 24/07/2020 - Fecha de aceptación: 15/09/2020

RESUMEN

Presentamos el caso clínico de una profesional sanitaria que ha sufrido una probable reacción adversa por hidroxiclороquina en el tratamiento dirigido para el SARS-Cov2. La paciente estuvo en tratamiento con hidroxiclороquina, azitromicina y cef-

ditoreno y tras finalizar el tratamiento presentó alteraciones cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca y taquicardias. En el momento actual parece que el balance beneficio-riesgo es desfavorable al uso de la hidroxiclороquina en el tratamiento de la enfermedad por SARS-Cov2.

Palabras clave: **Hidroxiclороquina, reacción adversa a medicamentos, COVID-19.**

Heart disorders in the context of hydroxychloroquine treatment for SARS-Cov2: a case report

SUMMARY

We present the clinical case of a health-care professional who has suffered a probable adverse reaction by hydroxych-

loroquine in the targeted treatment for SARS-Cov2. The patient was treated with hydroxychloroquine, azithromycin, and cefditoreno, and after

completing the treatment, she had cardiovascular disorders such as heart failure and tachycardia. At present, the benefit-risk balance appears to be unfavorable to the use of hydroxychloroquine in the treatment of SARS-Cov2 disease.

Key words: **Hidroxiclороquina, adverse drug events, COVID-19.**

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son patógenos muy prevalentes en animales y humanos. A finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus causante de neumonía en China, el SARS-Cov2. Tras una rápida expansión del virus, la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia mundial por COVID-19¹.

En la actualidad no existe ningún tratamiento dirigido salvo el remdesivir de reciente aprobación. Sin embargo, se han empleado numerosos fármacos para tratar la infección por SARS-Cov2 como son la hidroxiclороquina (o cloroquina), azitromicina o lopinavir/ritonavir. Por otro lado, algunos inmunosupresores como el tocilizumab o el sarilumab se han probado para disminuir el daño a nivel pulmonar causado por el virus, así como para frenar la respuesta inmune excesiva que parece que provoca².

Se ha descrito en la literatura científica que la hidroxiclороquina podría poseer cierta acción antivírica. Se le atribuyen propiedades de inhibición de la penetración de distintos tipos de virus en las células debido a que provoca una disminución del pH de la membrana celular, inhibiendo de esta forma la fusión del virus. También se ha visto que podría inhibir la replicación de los ácidos nucleicos o la glicosilación de proteínas virales³.

La tasa de contagio del SARS-Cov2 en el personal sanitario ha sido mucho más elevada que en la población general posiblemente debido al contacto con pacientes contagiados

sin poder disponer de los equipos individuales de protección (EPI) necesarios⁴. Casi el 20% de los pacientes españoles con coronavirus eran profesionales sanitarios según el CDC (Centers for Disease Control and Prevention). En un estudio de seroprevalencia realizado en nuestro hospital se evidenció que uno de cada cuatro profesionales sanitarios había estado en contacto con el virus⁵.

CASO CLÍNICO

Mujer de 32 años profesional sanitario diagnosticada de infección por SARS-Cov2 en Urgencias por clínica sospechosa sin confirmación de prueba analítica serológica ni PCR. La paciente presentaba tos irritativa de una semana de evolución, cefalea y mialgias con fiebre de hasta 38°C, saturación de oxígeno del 94% y frecuencia respiratoria de 20 rpm. Fue tratada con hidroxiclороquina 200 mg cada 12 horas (con dosis de carga de 400 mg cada 12 horas el primer día) y cefditoreno 400 mg cada 12 horas durante siete días, así como azitromicina 500 mg cada 24 horas durante cinco días de forma ambulatoria. En la radiografía se apreciaron pequeños infiltrados pulmonares en lóbulos inferiores, siendo más numerosos en el lóbulo inferior derecho. Como antecedentes la paciente está en estudio de hipotiroidismo subclínico desde hace varios años sin tratamiento actualmente y hernia de hiato en tratamiento con omeprazol 20 mg cada 12 horas.

Un mes más tarde, en el contexto de un estudio de seroprevalencia en profesional sanitario en el hospital, se realizaron pruebas serológicas en las que se detectaron anticuerpos frente al Coronavirus SARS-CoV-2 (IgM-positiva e IgG-positiva) mediante ensayo inmunoenzimático (EIA), lo cual es indicativo de un diagnóstico reciente por SARS-CoV2.

Dos meses más tarde acude de nuevo al servicio de Urgencias por taquicardias episódicas y extrasístoles. Allí le realizaron un electrocardiograma que no reveló ninguna anomalía con un intervalo QT<0.44 y un ritmo sinusal de 88 lpm.

Es derivada a las consultas de Cardiología donde diagnosticaron una insuficiencia cardíaca NYHA II/III en relación con disnea de grandes esfuerzos. La ecocardiografía reveló una ligera insuficiencia mitral que permite estimar una Vmax de 2,3m/s. Tanto la función sistólica ventricular como el patrón diastólico resultaron ser normales y no se encontraron anomalías estructurales cardíacas patológicas. Se le realizó también una radiografía de control donde ya no se apreciaban los infiltrados pulmonares previos.

Para el control de las taquicardias se le prescribió ivabradina 5 mg cada 12 horas en el contexto de la insuficiencia cardíaca y revisión en tres meses donde valorarían asociar un betabloqueante en caso de no control adecuado de los síntomas. Actualmente la paciente no ha vuelto a presentar episodios de taquicardias ni extrasístoles.

Realizamos el algoritmo de Karch-Lasagna modificado para evaluar la causalidad dándonos un resultado de probable⁶. Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

DISCUSIÓN

El uso de hidroxiquina está asociado con reacciones adversas cardíacas, aunque tienden a ser más frecuentes en pacientes de avanzada edad y/o con antecedentes cardiovasculares. Estas reacciones adversas aparecen a dosis terapéuticas en patologías crónicas como el lupus⁷. El mecanismo exacto de esta toxicidad no está del todo claro, aunque se especula que puede ser debido a la acumulación de hidroxiquina en los lisosomas celulares, interfiriendo con la digestión lisosomal, lo cual derivaría en una acumulación intracelular de glucógeno y fosfolípidos de membrana en los cardiomiocitos⁸.

En nuestro caso es un tratamiento a corto plazo en una patología aguda. La asociación con azitromicina puede incrementar el riesgo de alterar el intervalo QT. Esta reacción adversa ha provocado la interrupción del ensayo SOLIDARITY donde se ha visto suspendida la rama de hidroxiquina en monoterapia y la rama de hidroxiquina más azitromicina⁹. Por otra parte, la AEMPS ha emitido de forma reciente un informe en el que se han notificado 47 casos de arritmias cardíacas con este fármaco. En dicho informe se concluye que no se aconseja la administración concomitante de cloroquina o hidroxiquina con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongar el intervalo QT del ECG, especialmente en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado.

Ciertos estudios postulan que la propia infección por SARS-Cov2 puede provocar complicaciones cardíacas como daño miocárdico o arritmias¹⁰. Este hecho puede suponer un factor de confusión importante para poder evaluar si el tratamiento con hidroxiquina fuese la principal causa de secuelas a nivel cardiovascular.

CONCLUSIONES

Los estudios de eficacia del uso de hidroxiquina para el tratamiento de la infección por coronavirus han demostrado resultados poco concluyentes y por tanto se ha ido retirando de las guías que recomendaban su uso. Por otra parte, no se han evaluado las consecuencias del uso a corto-medio plazo de este tipo de infecciones.

Presentamos un caso en el que el tratamiento con hidroxiquina probablemente ha provocado secuelas cardíacas en una profesional sanitaria. En el momento actual parece que el balance beneficio-riesgo es desfavorable al uso de la hidroxiquina en el tratamiento de la enfermedad por SARS-Cov2.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020; 2020 (citado el 23 de Julio de 2020). Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
2. Barlow A, Kaitlin ML, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):416-37.
3. Yao X, Fei Y, Miao Z, Cheng C, Baoying H, Peihua N, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*; 2020. Publicación electrónica 9 marzo de 2020.
4. Garcia-Basteiro A, Moncunill G, Tortajada M, Vidal M, Guinovart C, Alfons Jiménez A, et al. Seroprevalence of Antibodies against SARS-CoV-2 among Health Care Workers in a Large Spanish Reference Hospital. *Nat Commun*. 2020; 11(1):3500.
5. Coronavirus: Uno de cada cuatro empleados del hospital Ramón y Cajal ha dado positivo EL PAÍS; 2020 (citado el 23 de Julio de 2020). Disponible en: <https://elpais.com/sociedad/2020-05-13/uno-de-cada-cuatro-empleados-del-hospital-ramon-y-cajal-ha-dado-positivo.html>.
6. Karch FE, Lasagna L. Toward the Operational Identification of Adverse Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21(3):247-54.
7. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. «Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature». *Drug Safety*. 2018;41(10):919-31.
8. Soong TR, Barouch LA, Hunter CC, Frederick M, Marc KH. New Clinical and Ultrastructural Findings in Hydroxychloroquine-Induced Cardiomyopathy-a Report of 2 Cases. *Hum Pathol*. 2007;38(12):1858-63.
9. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments; 2020 (citado el 23 de Julio 2020). Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.
10. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID 19. *J. Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003-8.