

HIDROXICLOROQUINA. MENSAJES DESDE LA CARDIOLOGÍA EN TIEMPOS DE PANDEMIA POR CORONAVIRUS

EZEQUIEL J. ZAIDEL¹, FERNANDO S. WYSS QUINTANA¹, ÁLVARO SOSA LIPRANDI¹, IVÁN MENDOZA¹,
MANLIO F. MÁRQUEZ¹, ELAINE NUÑEZ¹, MARCIA BARBOSA¹, ADRIÁN BARANCHUK¹

¹En representación del Grupo de Trabajo COVID-19 de la Sociedad Interamericana de Cardiología

Resumen Ante la pandemia de COVID-19 (del inglés *coronavirus disease 2019*), uno de los fármacos propuesto para su tratamiento es la hidroxiclороquina. Se revisan aquí aspectos cardiológicos del uso de cloroquina e hidroxiclороquina. Se realizó una revisión no sistemática en la literatura médica orientada a la búsqueda de información acerca de su seguridad y eficacia como antimaláricos y antivirales, así como en el tratamiento prolongado de enfermedades reumatológicas. Se halló un efecto antiinflamatorio con reducción de eventos cardiovasculares a largo plazo, una cardiopatía muy infrecuente por un efecto lisosomal del fármaco, y a nivel hemodinámico hipotensión, taquicardia, y prolongación del intervalo QT, exacerbado si se combina con azitromicina. Sin embargo, la tasa de eventos adversos cardíacos de la hidroxiclороquina y la cloroquina fue baja.

Palabras clave: coronavirus, COVID-19, pandemia, hidroxiclороquina, cloroquina, síndrome de QT largo, sistema cardiovascular, azitromicina

Abstract *Hydroxychloroquine. Cardiology's viewpoint in times of coronavirus pandemic.* Due to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, a wide number of compounds are under scrutiny regarding their antiviral activity, one of them being hydroxychloroquine. Cardiac aspects of the use of chloroquine and hydroxychloroquine are reviewed in this manuscript. A non-systematic review of the medical literature was performed. Information about their safety and efficacy as antimalarials, antivirals, as well as in the long-term treatment of rheumatic diseases was collected. We found an anti-inflammatory effect with reduction of long-term cardiovascular events, a very infrequent heart disease due to a lysosomal effect of the drug, and at the hemodynamic level hypotension, tachycardia, and QT interval prolongation, exacerbated when combined with azithromycin. However, the rate of adverse cardiac events of hydroxychloroquine (and chloroquine) was low.

Key words: coronavirus, COVID-19, pandemic, hydroxychloroquine, chloroquine, long QT syndrome, cardiovascular system, azithromycin

PUNTOS CLAVE

- La hidroxiclороquina ha sido propuesta para el tratamiento de COVID-19
- Se realizó una revisión sobre seguridad y eficacia cardiovascular de cloroquina e hidroxiclороquina, hallándose efecto antiinflamatorio con reducción de eventos cardiovasculares a largo plazo y cardiopatía muy infrecuente por efecto lisosomal del fármaco
- En la hemodinamia se observó hipotensión, taquicardia, y prolongación del intervalo QT, exacerbado al combinar con azitromicina
- La tasa de eventos adversos cardíacos de ambos anti-maláricos fue baja

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte y discapacidad a nivel global (aproximadamente 18 millones de muertes anuales). El surgimiento de la pandemia de COVID-19 (del inglés *coronavirus disease 2019*) sitúa a los pacientes con cardiopatías, así como a la comunidad cardiológica, en alerta por el incremento de eventos en esta población de riesgo.

Ante el potencial uso masivo de cloroquina (CLQ) o hidroxiclороquina (HCLQ) en el tratamiento de COVID-19, hemos decidido revisar aspectos cardiovasculares de estos fármacos, efectos agudos y a largo plazo, interacciones, y sus mecanismos (Tabla 1). Para ello, se realizó una revisión no sistemática de la literatura médica en motores de búsqueda tradicionales, orientándola a efectos cardiovasculares generales y particularmente a los efectos electrofisiológicos de la CLQ y de la HCLQ. Las publicaciones halladas fueron evaluadas por el grupo de autores, y se pesquisó información adicional en las referencias bibliográficas de cada publicación.

Recibido: 1-IV-2019

Aceptado: 6-IV-2019

Dirección postal: Ezequiel J. Zaidel, Departamento de Cardiología, Sanatorio Güemes, Acuña de Figueroa 1228, 1188 Buenos Aires, Argentina

e-mail: ezezaidel@gmail.com

TABLA 1.– Mensajes para destacar acerca de efectos cardiovasculares de hidroxiclороquina

| Efectos cardiovasculares de cloroquina/hidroxiclороquina |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • La incidencia de eventos cardíacos adversos es baja • Hipotensión y taquicardia (principalmente en administración IV) • Prolongación del QT leve y asintomática • Mayor prolongación del QT en tratamiento concomitante con azitromicina • Interacciones con amiodarona, digoxina, y betabloqueantes • En tratamientos a largo plazo (lupus y artritis reumatoide): antiinflamatorio y reducción de eventos cardiovasculares y coronarios. Cardiopatía específica inducida por cloroquina (muy infrecuente) |

¿Cuál es el mecanismo de acción propuesto anti - COVID-19?

CLQ es una base débil que incrementa el pH de los endosomas, los cuales son requeridos principalmente para las fases iniciales del transporte intracelular del virus y también para las fases finales antes de su extrusión por exocitosis. Por otro lado, interfiere con la glicosilación de receptores celulares al COVID-19. HCLQ tendría un efecto más potente que CLQ, según modelos farmacocinéticos¹.

Existe un mecanismo de acción indirecto, relacionado con la respuesta inflamatoria al virus. La inhibición de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y su receptor, e interleuquina 6 (IL-6), entre otros, provoca una interrupción en la cascada de eventos de respuesta inmune al virus, como la permeabilidad endotelial y alveolar, y por ello se propuso hace casi dos décadas que tendría un potencial beneficio en la prevención y terapéutica del distrés respiratorio agudo provocado por coronavirus².

Aspectos farmacocinéticos relevantes

CLQ se metaboliza en el hígado mediante CYP2C8, CYP3A4, y CYP2D6, con lo que podría presentar interacciones con la mayoría de los fármacos de metabolismo hepático. Tiene mayor afinidad por CYP2D6 y el mecanismo es saturable, por lo tanto, CLQ se comporta como un inhibidor de dicho citocromo. Se encuentran descritas en la literatura interacciones a este nivel con betabloqueantes de metabolismo hepático (la mayoría salvo atenolol), amiodarona, y también digoxina (aunque en este caso el mecanismo de interacción sería mediante inhibición de la glicoproteína-P)³.

En pacientes con lupus eritematoso sistémico, se comprobó que los polimorfismos del CYP2D6 se correlacionan con los niveles séricos del fármaco, y esto sería relevante en relación a la terapéutica de COVID-19: Es posible que los pacientes tratados con similares dosis presenten resultados dispares en función de qué polimorfismo del CYP2D6 presenten⁴.

Con la información disponible hasta ahora, algunas normativas de tratamiento de COVID-19 con HCLQ desaconsejan el uso concomitante de amiodarona, y sugieren monitorizar la digoxinemia así como el intervalo QT⁵.

Por otro lado, en pacientes que reciben dosis fijas de CLQ, la asociación de dosis crecientes de azitromicina incrementa el intervalo QT. Esto debe ser resaltado ante el potencial uso combinado de ambos fármacos en ensayos clínicos actuales para COVID-19^{6,7}. Recientemente, el *American College of Cardiology* realizó recomendaciones acerca del monitoreo del QT en pacientes que reciben HCLQ con azitromicina⁸.

Efectos cardiovasculares crónicos

En una revisión sistemática, se analizaron publicaciones acerca de complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con CLQ o HCLQ. Se halló un total de 86 publicaciones, que incluyeron 127 pacientes tratados crónicamente (mínimo 3 años).

Se describieron alteraciones del sistema de conducción (85%), hipertrofia ventricular (22%), alteraciones en la motilidad parietal del ventrículo izquierdo (9.4%), insuficiencia cardíaca sintomática (26.8%), hipertensión arterial pulmonar (3.9%), y disfunción valvular (7.1%). Llamativamente, la tasa de recuperación tras la suspensión del tratamiento fue de solo 44.9% (datos de 78 sujetos)⁹.

Miocardopatía inducida por hidroxiclороquina

Una revisión sistemática halló 42 publicaciones de casos o series de casos de pacientes que recibieron CLQ o HCLQ y desarrollaron una miocardopatía específica, con inclusiones granulares con vacuolación de los miocardiocitos, cuerpos lamelares intravacuolares, o cuerpos curvilíneos. Se especula que estas lesiones son atribuidas a un efecto lisosomal (al provocar un incremento en el pH de los lisosomas se inhibiría la actividad catalítica de ciertas enzimas provocando un depósito excesivo), y algunos autores lo han descrito como una fenocopia de la enfermedad de Andersen-Fabry.

La miocardopatía puede causar hipertrofia y comportamiento restrictivo. Se manifiesta como insuficiencia cardíaca clínica en la mayoría de los casos, o como alteraciones del sistema de conducción y síncope. Aproximadamente la mitad de los pacientes desarrolla

disfunción ventricular y la mortalidad es del 45%. El uso crónico de CLQ o HCLQ podría entonces ser causa directa pero sumamente infrecuente de una enfermedad de depósito lisosomal adquirida¹⁰.

Efectos antiinflamatorios de la hidroxiclороquina y eventos coronarios a largo plazo

En pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados a largo plazo, la CLQ y la HCLQ han demostrado poseer efectos antiinflamatorios, mediante acciones a nivel lisosomal, vasodilatación, reducción de marcadores como IL-6 y TNF α , receptores *Toll-like*, células T y monocitos, estrés oxidativo, así como reducción de la aterosclerosis. Más aún, los sujetos tratados crónicamente con HCLQ presentaron mejoría en el perfil glucémico, lipídico y trombótico¹¹.

Con dichos mecanismos como sustrato, una revisión sistemática y metaanálisis en pacientes con lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide, que fueron tratados en forma crónica con CLQ e HCLQ, halló una reducción en el riesgo cardiovascular del 28% al 59% (19 ensayos clínicos con 19 679 pacientes)¹².

En forma similar, en 15 ensayos clínicos de pacientes con artritis reumatoide exclusivamente, los resultados, medidos en eventos cardiovasculares, también fueron beneficiosos, atribuidos a mejoría en el perfil glucémico y el lipídico¹³.

Por otro lado, en un análisis de una base de datos de 1 millón de pacientes con lupus se comprobó una gran reducción en los eventos coronarios (69% de reducción del riesgo), con correlación directa con el tiempo de exposición al fármaco, así como con las dosis usadas¹⁴.

Efectos electrofisiológicos de la cloroquina e hidroxiclороquina

La quinina y la quinidina (esta última utilizada como antiarrítmico y en ciertos casos como antimalárico) se obtienen de extractos de la corteza de la quina (chinchona o quino), árbol originario de Perú. La cloroquina y la hidroxiclороquina son sus análogos sintéticos. Se ha comprobado que pueden modificar diferentes corrientes eléctricas por efectos directos e indirectos.

Efectos indirectos:

- Taquicardia secundaria a vasodilatación (con quinidina está descrito bloqueo α 1 adrenérgico y bloqueo muscular con incremento del pasaje aurículo-ventricular, con CLQ o HCLQ existen menos datos)

Efectos electrofisiológicos directos:

- Inhibición de la corriente If del nodo sinusal (similar a la ivabradina)

- Inhibición de la corriente de potasio de fase 3 IKr - hERG

- Inhibición de canales de calcio tipo L voltaje dependientes.

Hallamos una publicación anecdótica de 1958 en *New England Journal of Medicine* donde CLQ e HCLQ fueron evaluados como antiarrítmicos, presentando cierta eficacia en el tratamiento de la fibrilación auricular y las extrasistolias¹⁵.

En una revisión de hallazgos electrocardiográficos de 85 pacientes con enfermedades reumáticas tratados crónicamente con HCLQ se observaron valores normales de PR, QRS, QTc, y solo dos casos de bloqueo incompleto de rama derecha y un caso de bloqueo de rama izquierda. Sin embargo, dicho estudio presenta limitaciones, entre ellas no contar con estudios basales para realizar comparaciones¹⁶.

En modelos animales, se comprobó que la HCLQ inhibe a las corrientes If, ICaL e IKr, y produce bradicardia¹⁷. Sin embargo, en humanos la frecuencia cardíaca podría incrementarse por mecanismos indirectos (vasodilatación).

Existen en la literatura casos de prolongación del QT por HCLQ¹⁸. En un informe de la OMS acerca de seguridad cardiovascular de los antimaláricos, sobre 23 774 sujetos tratados con CLQ se registró un total de 10 muertes, lo que corresponde a 0.04%. En dicho informe también se describe: hipotensión e hipotensión ortostática (atribuida a vasodilatación periférica y efecto inotrópico negativo), ensanchamiento del QRS, y prolongación del QT (incremento de 10.2 mseg en el QTc cada 100 ng/ml de elevación de nivel plasmático de cloroquina).

A pesar de ello, los autores de dicho documento refieren que no se han hallado casos de muerte súbita directamente atribuidos a administración oral de cloroquina, pero sí casos fatales por hipotensión grave tras la administración endovenosa¹⁹.

Finalmente, es posible que ante el eventual uso masivo de CLQ o HCLQ se presenten casos de intoxicación con estos fármacos. En este sentido, se deben considerar como principales hallazgos la hipotensión, las alteraciones de la conducción y la hipokalemia. En publicaciones previas los tratamientos utilizados ante intoxicaciones graves fueron diazepam, ventilación mecánica, adrenalina, potasio, y carbón activado, y no se halló beneficio con la alcalinización ni con la hemofiltración²⁰.

En conclusión, hemos revisado diferentes aspectos que involucran los efectos cardiovasculares de HCLQ y de CLQ, hallando a estos fármacos como relativamente seguros desde el punto de vista cardíaco.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Yao X, Ye F, Zhang M, 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; ciaa237. Epub 09-03-2020.
2. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 722-7.
3. Projean D, Baune B, Farinotti R, et al. In vitro metabolism of chloroquine: identification of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 as the main isoforms catalyzing N-desethylchloroquine formation. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 748-54.
4. Lee JY, Vinayagamoorthy N, Han K, et al. Association of polymorphisms of cytochrome P450 2D6 with blood hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 184-90.
5. Ireland Department of Health. Specific Antiviral Therapy in the Clinical Management of Acute Respiratory Infection with SARS-CoV-2 (COVID-19). En: <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/guidelines/specific-antiviral-therapy-in-the-clinical-management-of-acute-respiratory-infection-with-sars-cov-2-covid-19.pdf>; consultado marzo 2020.
6. Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WV, Crouse EL, Baranchuk A. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: a narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis* 2013; 1: 155-65.
7. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366: 1881-90.
8. American College of Cardiology Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for covid-19. Mar 29, 2020. En: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19#.XoHozNHj_9.twitter; consultado marzo 2020.
9. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf* 2018; 41: 919-31.
10. Tselios K, Deeb M, Gladman DD, Harvey P, Urowitz MB. Antimalarial-induced cardiomyopathy: a systematic review of the literature. *Lupus* 2018; 27: 591-9.
11. Floris A, Piga M, Mangoni AA, Bortoluzzi A, Erre GL, Cauli A. Protective effects of hydroxychloroquine against accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 3424136.
12. Liu D, Li X, Zhang Y, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 1685-95.
13. Mathieu S, Pereira B, Tournadre A, et al. Cardiovascular effects of hydroxychloroquine: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: e65.
14. Yang D-H, Leong P-Y, Sia S-K, Wang Y-H, Wei JC. Long-term hydroxychloroquine therapy and risk of coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Med* 2019; 8: 796.
15. Burrell ZL, Martinez AC. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 1958; 258: 798-800.
16. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology* 2007; 46: 808-10.
17. Capel RA, Herring N, Kalla M, et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current I_f: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm* 2015; 12: 2186-94.
18. O'Laughlin JP, Mehta PH, Wong BC. Life threatening severe QTc prolongation in patient with systemic lupus erythematosus due to hydroxychloroquine. *Case Rep Cardiol* 2016; 2016: 4626279.
19. WHO Malaria Policy Advisory Committee Meeting. The cardiotoxicity of antimalarials. En: <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf>; consultado en Marzo 2020.
20. Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman JR, et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: A 5-year experience. *Crit Care Med* 1996; 24: 1189-95.