

Taquicardias ventriculares polimórficas en el escenario de la pandemia por COVID-19. Hidroxicloroquina, Azitromicina y prolongación de QTc

Mario Fitz Maurice¹, Luis Dante Barja², Nadia Fórmica Mazraani³, Fernando Di Tommaso⁴, Juan Aboy⁵, Elibet Chávez González⁶, Gerson Revollo⁵, Nicolás Mangani⁵, Sergio Baratta⁷, Daniel Ortega⁵

¹Jefe Electrofisiología Hospital Rivadavia.

²Jefe de la unidad de arritmias del Hospital Universitario Austral y clínica San Camilo

³Médica Clínica Hospital Rivadavia.

⁴Jefe de la Unidad de Arritmias del Hospital Rivadavia.

⁵Servicio de Electrofisiología Hospital Universitario Austral.

⁶Electrofisiólogo Instituto Cardiocentro de Villa Clara – Cuba.

⁷Jefe de Ecocardiografía Hospital Universitario Austral.

Resumen. Desde que se informó el primer caso a fines de 2019, el virus SARS-CoV-2 se ha propagado internacionalmente dando como resultado una pandemia global infectando a más de 5 millones de personas y provocando más de 300,000 muertes en todo el mundo. La alta tasa de transmisión del virus lo ha convertido en una amenaza para la salud pública a nivel mundial. Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, así como aquellos con enfermedad cardiovascular y cerebrovascular han sido identificadas como poblaciones particularmente vulnerables con mayor morbilidad y mortalidad cuando sufren de Coronavirus Infectious Disease 19 (COVID-19). Si bien actualmente no existe tratamiento antiviral específico recomendado para el tratamiento de la enfermedad, a medida que se ha expandido el virus SARS-CoV-2 se han iniciado distintos estudios a nivel mundial a fin de determinar la efectividad de las drogas y los potenciales efectos adversos de los mismos. Un grupo de drogas que ha estado en foco de los estudios ha sido la hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir y/o azitromicina. Todas estas drogas, en especial la hidroxicloroquina, comparten un efecto adverso potencialmente arritmogénico, sobre todo cuando se utilizan a altas dosis y en conjunto: la prolongación del intervalo QT. Si bien las primeras publicaciones fueron esperanzadoras, sobre todo con relación a la hidroxicloroquina, otras publicaciones recientes han dado a conocer su alto potencial arritmogénico y mortalidad al favorecer el desarrollo de taquicardias ventriculares polimórficas, particularmente la Torsades de Pointes. Aun así, esta droga continúa utilizándose en distintas instituciones a nivel mundial, por lo que es importante tener en cuenta sus interacciones y desarrollar un estricto control de su uso, así como conocer los factores predisponentes a generar arritmias y entender la fisiopatología de la Torsades de Pointes a fin de reducir la mortalidad asociada al uso de estas drogas.

Palabras claves. Coronavirus Infectious Disease 2019 (COVID-19), SARS-CoV-2, Hidroxicloroquina, Taquicardias ventriculares polimórficas, Torsades de Pointes. COVID 19

Abstract. Since the first case was reported at the end of 2019, the SARS-CoV-2 virus has spread internationally resulting in a global pandemic, infecting approximately more than 5 million people and produce more than 300,000 deaths. The high transmission rate of this virus has made it a threat to public health worldwide. Patients with cardiovascular risk factors, as well as patients with established cardiovascular and cerebrovascular diseases, have been identified as specific vulnerable populations with greater morbidity and mortality when suffering from Coronavirus 19 Infectious Disease (COVID-19). Although there is currently no specific antiviral treatment recommended for the treatment of the disease, ever since SARS-CoV-2 virus has spread, different studies have been initiated worldwide to determine the efficacy of the drugs and their possible side effects. One group of drugs that has been the focus of the studies has been hydroxychloroquine, lopinavir / ritonavir and / or azithromycin. All these drugs, especially hydroxychloroquine, have a potentially arrhythmogenic adverse effect, especially when given together and in high doses: prolongation of the QT interval. Although the initial publications were encouraging, especially in relation to hydroxychloroquine, recent publications have revealed its high arrhythmogenic potential and mortality by the development of polymorphic ventricular tachycardias, especially Torsades de Pointes. Despite the results, these drugs continue to be used in different institutions, so it is important to know their interactions and develop a strict control of their use, as well as to know the predisposing factors and pathophysiology of the Torsades de Pointes in order to reduce the mortality that has been associated with the use of these drugs.

Keywords: Coronavirus Infectious Disease 2019 (COVID-19), SARS-CoV-2, Hydroxychloroquine, Polymorphic ventricular tachycardia, Torsades de pointes.

Introducción

Desde la peste antonina, a lo largo de la historia, los brotes de enfermedades han complicado a la humanidad, muchas veces cambiando el curso de la historia y devastando civilizaciones. Incluso en esta era moderna, los brotes son casi constantes, aunque no todos alcanzan el nivel de pandemia como lo ha hecho el Nuevo Coronavirus (COVID-19).

Numerosos coronavirus han sido descubiertos desde 1930 como causantes de enfermedades respiratorias, gastrointestinales, hepáticas y neurológicas en animales. Únicamente se conocen siete coronavirus causantes de enfermedad en

los seres humanos. La mayoría de las veces son los responsables del resfrío común y en raras ocasiones se pueden producir infecciones graves de las vías respiratorias inferiores. Estos coronavirus que causan infecciones respiratorias graves son patógenos zoonóticos, que comienzan en animales infectados y se transmiten de los animales a las personas.

En el siglo XXI, tres de siete de estos virus han sido responsables de importantes brotes de neumonía de variada mortalidad. En el 2002 se identificó en el sur de China el SARS-CoV como la causa de un brote de síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y se extendió rápidamente a otros 28 países. Más de 8,000 personas se infectaron en julio de 2003, y 774 murieron. En 2012 se identificó el MERS-CoV como la causa del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) que comenzó en Arabia Saudita en 2012 y afectó

Correspondencia: Dr. Mauricio Fitz Maurice
Email: mdfitzmaurice@gmail.com
Recibido: 26/05/2020 Aceptado: 10/06/2020

a 2,500 personas. Un virus mucho menos contagioso que el SARS pero de mayor mortalidad que produjo 858 muertes. En diciembre de 2019 comenzaron a reportarse los primeros casos de una neumonía desconocida que no respondía a los tratamientos tradicionales en Wuhan, una ciudad en la provincia china de Hubei. El patógeno, que llegó a identificarse como SAR-CoV-2, es un nuevo coronavirus que ahora se sabe es el responsable de la enfermedad COVID-19. El 30 de enero la OMS declaró el estado de emergencia global y desde entonces, el virus se ha propagado internacionalmente dando como resultado una pandemia global infectando aproximadamente a más de 5 millones de personas y provocando más de 300,000 muertes en todo el mundo. Este virus de variable contagiosidad tiene un número de reproducción (R0) aproximado de 3 por lo que la cantidad de casos aumenta exponencialmente¹. Se transmite a través de gotas de Flugge al penetrar la vía respiratoria mediante la inhalación o al quedar sobre superficies u objetos contaminados que luego a través de las manos pueden tomar contacto con las membranas mucosas orales, nasales y oculares. Esta última es la principal vía de propagación, ya que el virus puede permanecer viable hasta por días en los fómites.²

Presenta un período de incubación entre 2 y 14 días, produciendo mayor viremia en los primeros dos días desde el contagio. El espectro de la enfermedad es muy amplio pudiéndose presentar como casos asintomáticos, síntomas leves respiratorios o hasta una neumonía viral grave con gran compromiso del parénquima pulmonar, insuficiencia respiratoria, shock y síndrome de disfunción multiorgánica. Al igual que el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 infecta a los humanos al unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la superficie de la célula a través de su proteína espiga. Los pacientes infectados presentan una variedad de manifestaciones que pueden afectar diferentes órganos y sistemas. Esto es debido a que además del sistema respiratorio, ACE2 se expresa en el sistema cardiovascular humano, incluido el corazón.³⁻⁴

Los pacientes con factores de riesgo CV, sexo masculino, edad avanzada, diabetes, hipertensión y obesidad, así como pacientes con enfermedad CV y cerebrovascular, han sido identificados como poblaciones particularmente vulnerables con mayor morbilidad y mortalidad cuando sufren la infección de COVID-19. Además, se han comunicado una amplia gama de complicaciones ya sea trombóticas, miocarditis o producida por los efectos pro-arritmicos del tratamiento médico en sí.

Se han planteado varios mecanismos mediante los cuales el SARS-CoV-2 puede causar lesiones miocárdicas entre los cuales se incluyen la infección viral directa, la apoptosis inducida por hipoxia y daño celular relacionado con la tormenta de citoquinas.⁵ (Figura 1)

Si bien en la actualidad se carece de datos sólidos que respalden la recomendación de alguna terapia específica, se han propuesto varias estrategias de intervención farmacológica para el manejo de COVID-19 con la esperanza de disminuir la morbilidad y mortalidad que conlleva esta enfermedad.

Tratamiento

Desde el inicio de la pandemia se han evaluado varios tratamientos para el COVID-19. Aunque algunos de estos tratamientos están clínicamente disponibles para otras indicaciones, su uso para COVID-19 aún continúa en investigación. La necesidad de urgencia ante esta pandemia sumada a la experiencia en el tratamiento con estas drogas en otras enfermedades virales como el SARS-CoV, hacen que muchos países como Francia, China, Italia⁶⁻⁷, entre otros, hayan comenzado a ensayar estas drogas con cierto pensamiento científico.

Cloroquina/Hidroxiclороquina

Una de estas terapias corresponde al uso de Cloroquina/Hidroxiclороquina sola o asociada con Azitromicina y/o Lopinavir-Ritonavir. Tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina, un medicamento comúnmente utilizado para

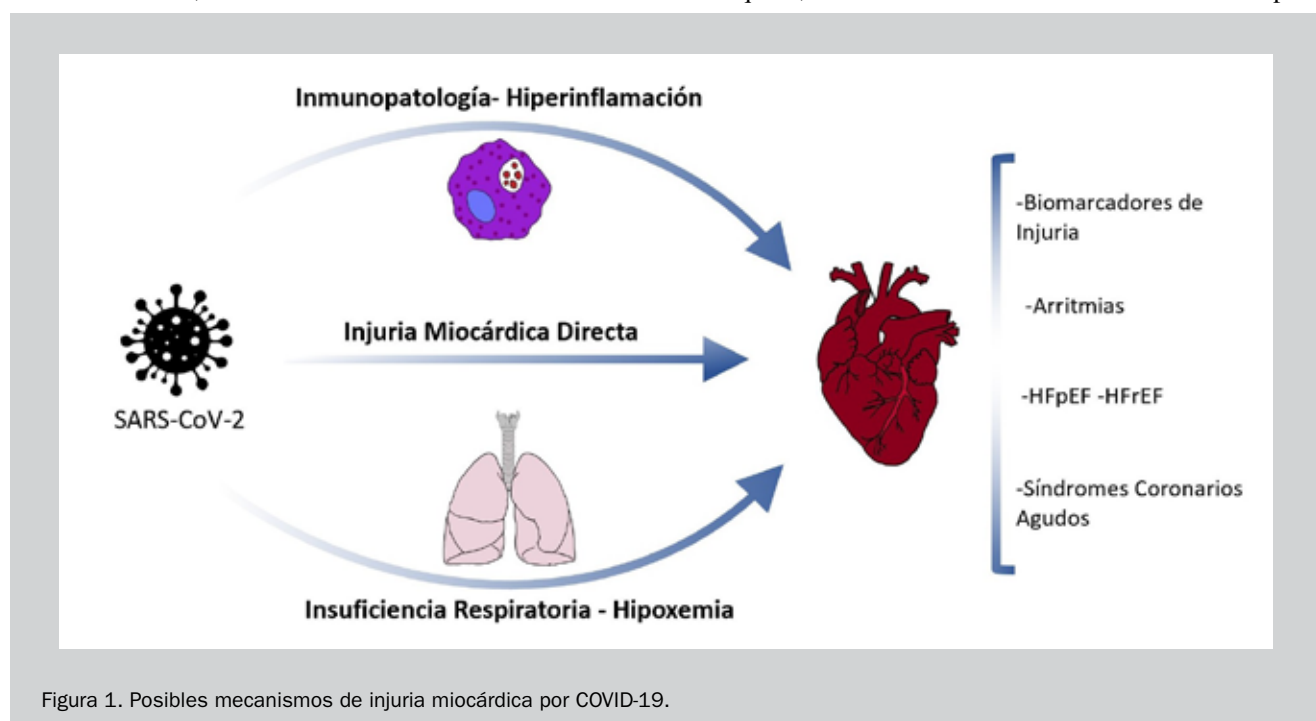


Figura 1. Posibles mecanismos de injuria miocárdica por COVID-19.

tratar la malaria, inhiben el SARS-CoV-2 in vitro, aunque la hidroxiclороquina parece tener una actividad antiviral más potente. Así se observó en el estudio llevado a cabo por Yao X,⁸ donde se vio que la administración de cloroquina 500 mg dos veces al día o hidroxiclороquina 400–600 mg dos veces al día en dosis de carga seguido de 400–600 mg diaria, lograban bloquear la entrada de SARS-CoV-2 a las células.

La hidroxiclороquina tiene dos mecanismos de acción fundamentales. Por un lado evita la replicación viral al alterar el pH endosómico que se requiere para la fusión de células virales e interfiriendo con la glicosilación de receptores celulares de SAR-CoV2.⁹ Además presenta un efecto antiinflamatorio al disminuir la producción de mediadores inflamatorios e inhibir la activación de los receptores Toll-like (TLR), bloqueando la proliferación de linfocitos T, al tiempo que determinan una disminución en la producción de citoquinas involucradas en la respuesta inflamatoria, IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, interferón α , γ y factor de necrosis tumoral α .¹⁰

Si bien los estudios clínicos iniciales de cohortes pequeñas determinaron que el tratamiento con cloroquina se asociaba con mejor pronóstico de la enfermedad,¹¹ los artículos publicados recientemente ponen en duda sus efectos beneficiosos y advierten sobre la gravedad de los efectos adversos cardiovasculares en especial cuando se usan a altas dosis y en combinación con otras drogas que prolonguen el QT.¹² En un estudio publicado recientemente se observó que entre 90 pacientes confirmados con COVID-19 tratados con hidroxiclороquina, 18 pacientes (20%) presentaron un intervalo QT corregido (QTc) prolongado, de al menos 500mseg. Entre estos pacientes se observó en 10 de ellos aumento de al menos 60mseg por encima del valor basal, y un total de 21 pacientes (23%) tuvieron una prolongación notable. Esta serie incluyó a un paciente que desarrolló una Torsade de pointes (TdP) tras el tratamiento con hidroxiclороquina y azitromicina.¹³

Otro estudio publicado por Bessiere,¹⁴ incluyó a 40 pacien-

tes confirmados con COVID-19 tratados con hidroxiclороquina durante 2 semanas a fines de marzo, y encontró que 37 (93%) presentaron algún aumento en el intervalo QTc, incluidos 14 pacientes (36%) con un aumento de al menos 60 mseg, y 7 pacientes (18%) cuyo QTc aumentó a al menos 500 mseg.

En ambos estudios los pacientes recibieron hidroxiclороquina durante al menos 1 día, y aproximadamente la mitad de los pacientes de cada serie también recibieron simultáneamente azitromicina, siendo este otro fármaco que puede prolongar el intervalo QTc y es usado con frecuencia asociado a hidroxiclороquina.

El 22 de mayo The Lancet publicó el meta-análisis con mayor número publicado a la fecha: 96.000 pacientes, 671 hospitales, 6 continentes y confirmó un 33.5% de aumento de la mortalidad en los pacientes tratados con hidroxiclороquina con o sin asociación de antibióticos macrólidos, demostrando también el doble de incidencia de arritmias ventriculares complejas.¹⁵ A raíz de esta última publicación, el 25 de mayo La OMS detuvo temporariamente el brazo del estudio Solidarity que estaba probando el uso de hidroxiclороquina hasta que se analicen nuevos datos acerca de la seguridad del fármaco.

A pesar de los resultados, muchas instituciones a nivel mundial continúan utilizándolo por lo que es importante hacer una revisión del artículo y continuar recomendando en todos los casos la monitorización estricta diaria del intervalo QT.

Antibióticos

Un esquema común utilizado para el tratamiento de COVID-19 es la combinación de cloroquina, hidroxiclороquina o medicamentos antivirales con otros antibióticos como Azitromicina. Un estudio reciente sugirió que el uso de azitromicina en combinación con hidroxiclороquina se asoció con una resolución más rápida de la enfermedad en comparación con el uso de hidroxiclороquina sola.¹⁶ Este resultado debe interpretarse con precaución debido al pequeño tamaño del estudio y a los posibles efectos adversos car-

| | Drogas utilizadas en Covid-19 | INJURIA CARDÍACA, SUPRESIÓN MIOCÁRDICA | PROLONGACIÓN DE QT, TDP | DESORDENES DE CONDUCCIÓN, BLOQUEO CARDÍACO | CYP3A4 |
|-------------------------|-------------------------------|--|-------------------------|--|--------------------|
| Drogas en Investigación | Cloroquina | +++ | +++ | ++ | Substrato Mayor |
| | Hidroxiclороquina | +++ | +++ | ++ | Posible Substrato |
| | Remdesivir | ? | ? | ? | ? |
| | Lopinavir/Ritonavir | - | ++ | - | Inhibidor Mayor |
| | Darunavir/Ritonavir | - | - | - | Inhibidor Mayor |
| | Tocilizumab | - | - | - | Posible Inductor |
| ATB | Azitromicina | - | +++ | - | Inhibidor Moderado |
| | Piperacilina-Tazobactam | - | Condiciónal* | - | - |
| | Ampicilina-Sulbactam | - | - | - | - |

* Riesgo Condiciónal de TdP cuando están presentes algunos de los siguientes factores de riesgo : bradicardia, hipokalemia, hipomagnesemia, uso concomitante de drogas QT/TdP, uso de drogas que puedan causar hipokalemia o hipomagnesemia.

Figura 2. Alternativas terapéuticas propuestas para COVID-19, sus efectos adversos cardiovasculares y su interacción con el CYP3A4. Adaptado de Naksuk et al. (17)

diovasculares que conlleva el uso de estas drogas. Cuando se administran estos medicamentos en forma concomitante debe realizarse una estricta monitorización del intervalo QTc. Otro antibiótico que conlleva cierto riesgo para *TdP* es Piperacilina-Tazobactam, especialmente en presencia de otros factores de riesgo para *TdP* cuales son la bradicardia, hipocalemia, hipomagnesemia, etc.

Amiodarona como posible inhibidor de sars-cov2

Sí bien no es una de las terapias actualmente utilizadas para el COVID-19, cabe mencionar que se ha observado que la amiodarona, además de ser un clásico antiarrítmico, podría inhibir la entrada de SARS-CoV-2 a la célula. En un trabajo publicado por Stadler, se demostró que esta droga antiarrítmica puede ser capaz de bloquear la propagación de la infección por el SARS CoV en cultivos celulares sin modificar la densidad de los receptores ACE2 en la superficie celular o interferir con la unión del SARS-CoV a las células. Esta actividad antiviral podría darse principalmente a través de la interferencia con la vía endocítica, sin embargo, otros mecanismos no pueden ser excluidos. De hecho, además de poseer actividad antiviral contra el SARS CoV también se observó que la amiodarona inhibe la infección por el virus de la hepatitis C al regular negativamente el receptor CD81, pero también a través de la inhibición del ensamblaje y liberación del virus.^{18,19}

Factores predisponentes

Dada la complejidad clínica de estos pacientes, y el efecto de carácter incierto del tratamiento sobre otras enfermedades, resulta prioritario evaluar antecedentes, patologías concomitantes y la asociación con otras drogas que podrían producir prolongación del intervalo QT. El manejo de

pacientes con síndromes de arritmia hereditarios como el síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada, el síndrome de QT corto y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica en el contexto de esta pandemia puede resultar particularmente desafiante. Dependiendo del defecto hereditario involucrado, estos pacientes pueden ser susceptibles a los efectos pro-arrítmicos de efectos relacionados con COVID-19, como fiebre, estrés, trastornos electrolíticos y el uso de medicamentos antivirales.

Síndrome de QT largo

En el síndrome de QTL se produce una grave alteración de la repolarización ventricular (anormalmente prolongada) que se visualiza típicamente como una prolongación del intervalo QT en el ECG predisponiendo a un mayor riesgo de arritmias malignas -*TdP* y Fibrilación ventricular- que puede conducir a la muerte súbita. Se puede dividir según la causa que lo produce en congénitas y adquiridas.

El **síndrome de QT largo congénito (SQTL)** es un síndrome de arritmia cardíaca potencialmente mortal que representa una de las principales causas de muerte súbita en los jóvenes. Esta condición hereditaria puede ser causada por una heterogeneidad de variantes genéticas patogénicas que codifican principalmente para mutaciones en los genes del canal de potasio KCNQ1 (locus LQT1) y KCNH2 (locus LQT2) y el gen del canal de sodio SCN5A (locus LQT3). En 1985 Shwartz²⁰, publicó un score más completo del que existía previamente para estimar la probabilidad de diagnosticar el SQTL. No fue hasta hace pocos años que Priori et al.²¹ propusieron en el New England Journal of Medicine un enfoque para la estratificación del riesgo de primer evento cardíaco basándose en el genotipo, junto

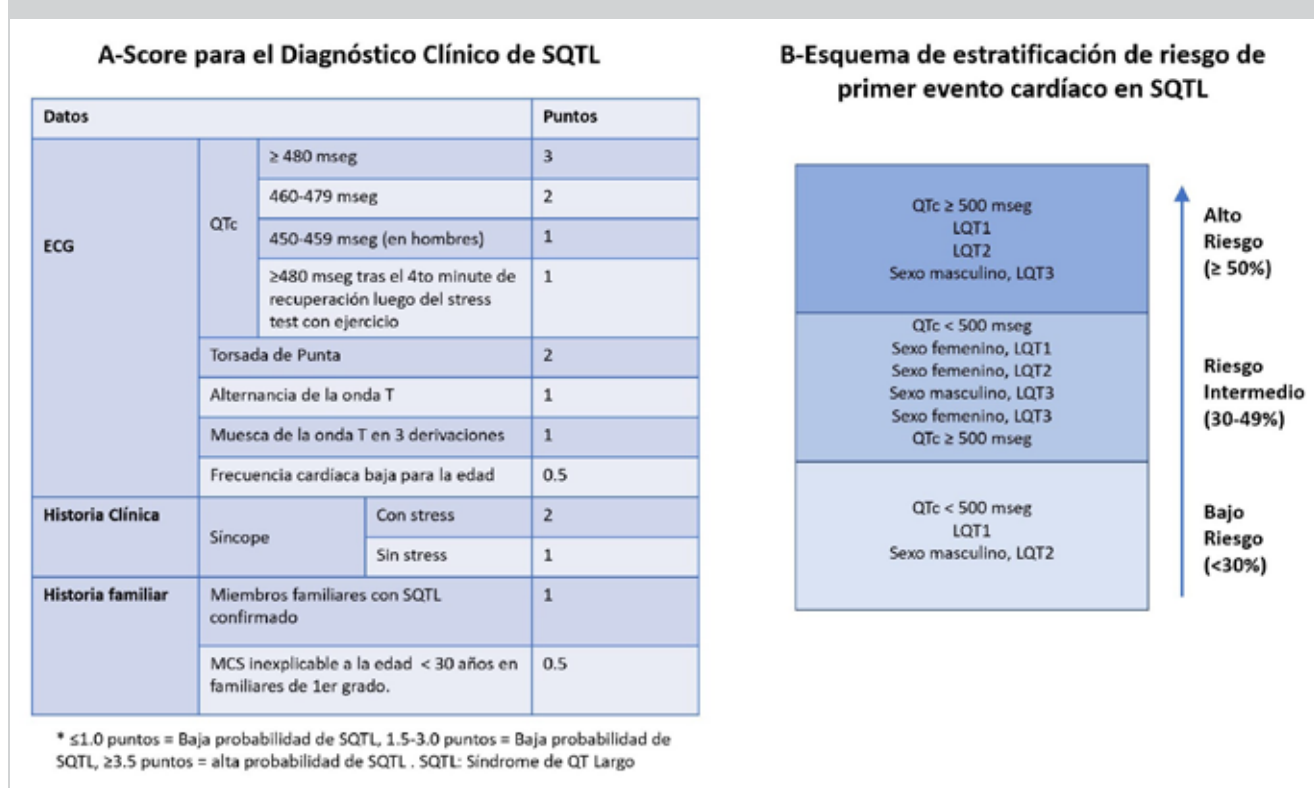


Figura 3. A- Score para el diagnóstico clínico del SQTL congénito publicado por Shwartz et al. B- Esquema de estratificación de riesgo de primer evento cardíaco en SQTL propuesto por Priori et al.

con otras variables clínicas como el sexo y la duración del intervalo QT. (Figura 3)

En cuanto a la **prolongación del intervalo QT adquirido**, esta puede producirse como resultado de una amplia variante de condiciones como trastornos electrolíticos, sepsis, isquemia miocárdica, hipotermia entre otros, o por tratamiento con una amplia gama de medicamentos. (Tabla 1)

La prolongación severa de QTc debido a estas condiciones

podría resultar de manera similar al QTL congénito, en una arritmia ventricular polimórfica autolimitada o incluso la muerte súbita dependiendo de la condición de base y su asociación al riesgo de prolongación de QT o *TdP*. No todas las drogas que prolongan el QT están relacionadas en forma directa con el desarrollo de *TdP*. Por lo general, los pacientes que tienen formas graves de prolongación de QT adquirida también tienen una predisposición genética para la prolon-

Fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y/o Torsades de Pointes ordenados por grupo terapéuticos

| | | | | |
|------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| DIGESTIVO | ANTIINFECCIOSOS | Fingolimod (P) | Antipsicóticos | RESPIRATORIO |
| Antidiarreicos | Macrólidos | Lapatinib (P) | -Amisulprida (C) | -Antihistamínicos |
| -Loperamida (C) | -Azitromicina (D) | Lenvatinib (P) | -Aripiprazol (P) | -Desloratadina (*) |
| Antieméticos | -Claritromicina (D) | Leuprorelina (P) | -Asenapina (P) | -Difenhidramina (C) |
| -Domperidona (D) | -Eritromicina (D) | Nilotinib (P) | -Clorpromazina (D) | -Ebastina (*) |
| -Metoclopramida (C) | Antimicóticos | Oxaliplatino (D) | -Clozapina (P) | -Mizolastina (*) |
| -Ondansetrón (D) | -Anfotericina B (C) | Pazopanib (P) | -Droperidol (D) | -Mequitazina (*) |
| -Palonosetrón (*) | -Fluconazol (D) | Sorafenib (P) | -Flufenazina (*) | -Rupatadina (*) |
| Antiulcerosos | -Itraconazol (C) | Sunitinib (P) | -Flupentixol (P) | Broncodilatadores |
| -Esomeprazol (C) | -Ketoconazol (C) | Tacrolímús (P) | -Haloperidol (D) | agonistas |
| -Famotidina (P) | Antivirales | Tamoxifeno (P) | -Levomopromazina (D) | beta-2 inhalados |
| -Lansoprazol(C) | -Amantadina (C) | Vandetanib (D) | -Litio (P) | -Formoterol (**) |
| -Omeprazol (C) | -Atazanavir (C) | Vemurafenib (P) | -Olanzapina (C) | -Indacaterol (**) |
| -Pantoprazol (C) | -Darunavir (*) | Vinflunina (*) | -Paliperidona (P) | -Salbutamol (**) |
| SANGRE | -Efavirenz (P) | HORMONAS | -Perfenazina (P) | -Salmeterol (**) |
| Cilostazol (D) | -Lopinavir (*) | Oxitocina (P) Pasireotida (P) | -Pimozida (D) | -Terbutalina (**) |
| CARDIOVASCULAR | -Rilpivirina (P) | Terlipresina (D) | -Quetiapina (C) | Broncodilatadores |
| Antiarrítmicos | -Ritonavir (C) | SISTEMA NERVIOSO | -Risperidona (P) | agonistas |
| -Amiodarona (D) | Saquinavir (P) | Anestésicos | -Sertindol (P) | beta-2 sistémicos |
| -Disopirnamida (D) | Quinolonas | -Propofol (D) | -Sulpirida (D) | -Bambuterol (*) |
| -Dronedarona (D) | -Ciprofloxacina (D) | -Sevoflurano (D) | -Tiaprida (P) | MEDIOS DE CONTRASTE |
| -Flecainida (D) | -Levofloxacina (D) | Antidemencia, fármacos | -Ziprasidona (C) | -Gadobutrol (*) |
| -Procaínamida (D) | -Moxifloxacina (D) | -Donepezilo (D) | Hipnóticos y sedantes | -Lantano (*) |
| -Sotalol (D) | -Norfloxacina (P) | -Galantamina (C) | -Hidroxizina (C) | MUSCULOESQUELÉTICO |
| -Vernakalant (*) | -Ofloxacina (P) | Antidepresivos | -Prometazina (P) | -Tizanidina (P) |
| Calcioantagonistas | Otros | -Agomelatina (*) | Otros | GÉNITOURLINARIO |
| -Nicardipino (P) | Metronidazol (C) | -Amitriptilina (C) | -Apomorfina (P) | -Alfuzosina (P) |
| Diuréticos | ANTINEOPLÁSICOS | -Citalopram (D) | -Atomoxetina (P) | -Fesoterodina (*) |
| -Furosemida (C) | INMUNOMODULADORES | -Clomipramine (P) | -Buprenorfina (P) | -Mifepristona (P) |
| -Hidroclorotiazida (C) | Anagrelida (D) | -Doxepina (C) | -Dexmedetomidina (P) | -Mirabegron (P) |
| -Indapamida (C) | Arsénico, trióxido de (D) | -Escitalopram (D) | -Metadona (D) | -Solifenacina (C) |
| -Torasemida (C) | Bendamustina (P) | -Fluoxetina (C) | -Tetrabenazina (P) | -Sildenafil (*) |
| Otros | Bortezomib (P) | -Fluvoxamina (C) | -Retigabina (P) | -Tadalafil (*) |
| -Adenosina (*) | Capecitabina (P) | -Imipramina (P) | ANTIPARASITARIOS | -Tolterodina (P) |
| -Bendroflumetiazida(C) | Crizotinib (P) | -Maprotilina (*) | -Pentamidina (D) | -Trospio (*) |
| -Ivabradina(C) | Dabrafenib (P) | -Mirtazapina (P) | -Artenimol+ piperacuina (P) | -Vardenafilo (P) |
| -Ranolazina(C) | Dasatinib (P) | -Nortriptilina (P) | -Cloroquina (D) | |
| | Degarelix (P) | -Paroxetina (C) | -Hidroxicloquina (C) | |
| | Eribulina, mesilato (P) | -Sertralina (C) | | |
| | | -Trazodona (C) | | |
| | | -Trimipramina (P) | | |
| | | -Venlafaxina (P) | | |

NIVEL DE EVIDENCIA:

(D): 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.

(P): Riesgo posible de TdP: La evidencia apoya que estos fármacos pueden causar prolongación del intervalo QT, pero no hay evidencias suficientes de que tengan riesgo de causar TdP, cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas.

(C): Riesgo condicional de TdP: La evidencia apoya que estos fármacos alargan el intervalo QT y aumentan el riesgo de TdP, pero sólo en determinadas circunstancias (dosis excesivas, interacciones con otros fármacos, etc.).

(*): Fármacos no incluidos en el listado A

Tabla 1. Fármacos que pueden prolongar el intervalo QT

gación de QTc, aunque sin requerir una provocación tan extrema. Estos pacientes generalmente tienen intervalos de QT normales en el ECG basal. Muchos sujetos con SQTl también pueden tener intervalos QT dentro de los límites normales en condiciones de reposo, aunque esto todavía los pone en un mayor riesgo de arritmias malignas, especialmente durante provocaciones como el uso de medicamentos que prolongan QTc.

Monitoreo de prolongación de qt en contexto de tratamiento con Hidroxicloroquina y Azitromicina

La seguridad en el uso de los medicamentos que prolongan el intervalo QT puede maximizarse mediante una estrecha vigilancia. La FDA tiene una alerta para la monitorización del intervalo QT en pacientes bajo tratamiento con hidroxicloroquina, especialmente en aquellos en los que se combinan con otro medicamento conocido que prolonga el intervalo QT. Por esta razón Tisdale²² han propuesto y validado un puntaje de riesgo para la predicción de la prolongación del intervalo QT asociado al fármaco en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados cardíacos por COVID-19 (Figura 4).

Como se ha dicho anteriormente, la administración de hidroxicloroquina con o sin azitromicina para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19, conlleva un mayor riesgo de prolongación del QTc y arritmias cardíacas.²³ Cada uno de estos medicamentos por sí solo puede causar prolongación del intervalo QT sobre todo la cloroquina, hidroxicloroquina y azitromicina.

El bloqueo inducido por estos fármacos sobre los canales de iones cardíacos, especialmente el canal de potasio del gen relacionado con Ether-a-go-go humano (hERG) o KCNH2 es uno de los principales factores críticos asociados al retraso de la repolarización cardíaca que puede identificarse mediante la prolongación del intervalo QT en el ECG. Este gen es responsable de los canales que median la corriente de K⁺ rectificadora 'rápida' retardada (IKr) que juega un papel importante en el proceso de repolarización ventricular.²⁴ En estas condiciones, la presencia de potenciales de acción prematuros puede terminar desencadenando la taquiarritmia ventricular polimórfica, *Torsades de Pointes* (TdP), que ocasionalmente puede derivar en una fibrilación ventricular letal.²⁵ (Figura 5)

Si bien se ha reconocido que prácticamente todos los fárma-

TISDALE SCORE para evaluar RIESGO DE PROLONGACIÓN DE QTc asociado a drogas

| FACTORES DE RIESGO | PUNTAJE |
|--------------------------------|---------|
| Edad ≥ 68 años | 1 |
| Sexo Femenino | 1 |
| Diurético de Asa | 1 |
| K sérico ≤ 3,5 mEq/L | 2 |
| QTc ≥ 450 mseg en la admisión | 2 |
| IAM | 2 |
| ≥2 drogas que prolongan el QTc | 3 |
| Sepsis | 3 |
| Insuficiencia Cardíaca | 3 |
| 1 droga que prolongue el QTc | 3 |
| Score máximo | 21 |

Riesgo BAJO ≤ 6 puntos, Riesgo MODERADO 7-10 puntos, Riesgo ALTO ≥ 11 puntos

Figura 4. Tisdale Score: puntaje de riesgo para la predicción de la prolongación del intervalo QT asociado al fármaco en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados cardíacos por COVID-19

cos que prolongan el intervalo QT comparten el potencial de bloquear la corriente (IKr), no necesariamente presentan el mismo riesgo de desencadenar una TdP. Esto dependerá principalmente de la droga, sus metabolitos y la acción sobre los canales con post potencial de acción precoz.

La potencia arritmogénica de las drogas es extremadamente variable, incluso dentro de la misma clase de drogas. Algunas drogas solo pueden provocar TdP en caso de sobredosis, administración concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, o en presencia de factores de riesgo como hipocalcemia, mientras que otros pueden inducir TdP sin estar asociados a ningún factor coadyuvante, incluso a nivel terapéutico o subterapéutico. (Figura 6)

Cabe destacar que la TdP, es muy infrecuentes en los pacientes tratados con amiodarona, aun cuando esta droga prolonga de manera apreciable el intervalo QT. Esto se debería a que la amiodarona demora el proceso de repolariza-

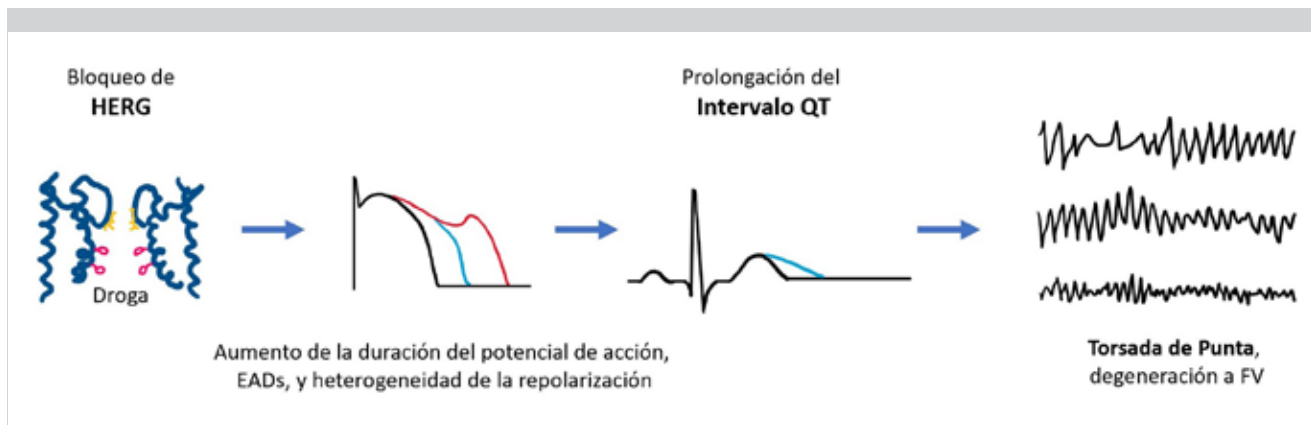


Figura 5. Mecanismo de Muerte Cardíaca Súbita asociada al bloqueo de HERG

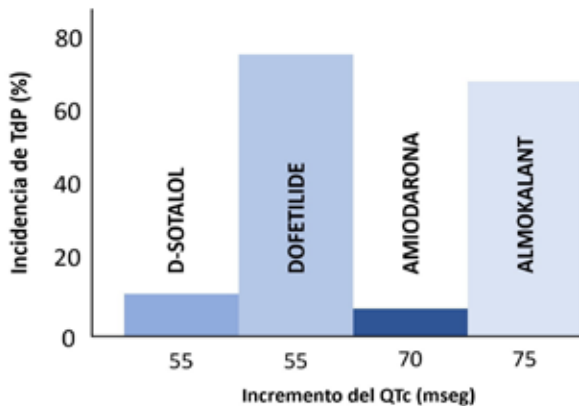


Figura 6. La sola prolongación del QT no predice TdP

ción ventricular en forma homogénea, produce una menor dispersión de la refractariedad y no muestra el fenómeno de dependencia del **uso reversia**. Además, la amiodarona no comparte las propiedades arritmogénicas de las otras drogas de la clase 3; por ello, el antecedente de *TdP*, inducidas por alguna de estas drogas, no predice su aparición con amiodarona, y esta droga no reproduce las *TdP* en pacientes que han presentado esta arritmia por el uso otras del mismo grupo.

Es importante enfatizar el hecho de que no existe correlación entre la dosis y/o la concentración sanguínea de las drogas antiarrítmicas y la aparición de las *TdP*. El efecto

proarrítmico de las mismas podría estar relacionado (además de los factores ya mencionados) por una especial susceptibilidad individual, causada por idiosincrasia y/o por la presencia de una forma latente del SQTl congénito que logra hacerse evidente por la acción de las drogas antiarrítmicas o por el déficit de la debrisoquina hidroxilasa, una enzima de la familia del citocromo P-450 que participa en el metabolismo de numerosas drogas.

En un intento de proporcionar una clasificación sistemática de prolongación del intervalo QT drogas, Haverkamp²⁶ propuso una clasificación de la potencia arritmogénica de drogas pro-arrítmicas. La clasificación se resume en la Figura 7. El criterio principal para la clasificación es la potencia de un medicamento para provocar *TdP*. (Figura 7)

Tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina se encuentran entre los medicamentos con un potencial definido en la prolongación del intervalo QT y presentan mayor riesgo de *TdP* alterando los canales iónicos de potasio (If), y las corrientes de iones de calcio (IcaL). La hidroxiclороquina puede inhibir el canal de potasio KCNH2, codificado en el gen HERG²⁷. Esta misma mutación genética también se observa en el SQTl tipo 2. La azitromicina, se encuentra en el grupo B con informes aislados de *TDP* y con posibilidad de prolongación del intervalo QT pero en menor medida ya que en vez de actuar sobre los canales iónicos de potasio, actuaría sobre la corriente rápida de sodio y también sobre la corriente lenta de calcio.

Si bien se han comunicado muertes súbitas asociadas a factores de riesgo como la edad, sexo y alteraciones del medio interno,²⁸ también es cierto que, en una unidad de cuidados

| CLASIFICACIÓN | CARACTERÍSTICAS |
|--|--|
| Clase A (Potencia torsadogénica alta) | <ul style="list-style-type: none"> - Potentes bloqueantes de las corrientes de repolarización - Prolongación documentada de APD e inducción de EAD - Prolongación de intervalo QT documentada y casos de TdP a dosis terapéuticas en ausencia de coadministración de drogas que prolonguen el QT o factores de riesgo - La IC50 para la prolongación de la repolarización está en el mismo rango que la IC50 de la dosis terapéutica |
| Clase B (Potencia torsadogénica media) | <ul style="list-style-type: none"> - Drogas que prolongan la repolarización miocárdica a altas dosis, o a dosis normales con la coadministración de drogas que inhiben la metabolización de la droga - La IC50 para la prolongación de la repolarización está por encima de la IC50 de la dosis terapéutica - Documentación de casos de TdP inducida por la droga sola pero la TdP es generalmente asociada a inhibición metabólica y/o a presencia de factores de riesgo |
| Clase C (Potencia torsadogénica baja) | <ul style="list-style-type: none"> - Drogas que prolongan APD y el intervalo QT a altas dosis/concentraciones por arriba del rango terapéutico - El efecto de la repolarización se manifiesta sólo durante la sobredosis, intoxicación o la presencia de inhibición metabólica severa - Documentación de casos de TdP en presencia de factores de riesgo |
| Clase D (Potencia torsadogénica indeterminada) | <ul style="list-style-type: none"> - Drogas que bloquean la repolarización de las corrientes iónicas in vitro pero que hasta el momento no han evidenciado la prolongación en otros modelos in vitro o la concentración necesaria para este efecto es muy por encima de las concentraciones clínicas. - La prolongación del intervalo QT no ha sido demostrada en estudios sistemáticos randomizados. - Casos de TdP en asociación con tratamientos con la droga pueden haber sido documentados pero la relación causal entre el evento y la droga no es clara. |

Figura 7. Clasificación de la potencia torsadogénica de drogas proarrítmicas

intensivos, el QTc se puede controlar de manera segura en la mayoría de los pacientes que reciben hidroxiclороquina y azitromicina. En los últimos meses se han publicado diversos algoritmos para la evaluación del QT²⁹ y distintas instituciones internacionales, como The American College of Cardiology, Mayo Clinic³⁰ y El Hospital Universitario de la Paz en Madrid han sugerido estos algoritmos. Uno de estos, publicados en Heart Rythm²⁹ propone un algoritmo

diferente donde se utilizó lidocaína con excelentes resultados. Nosotros proponemos tanto para la evaluación de la prolongación del QT como para el tratamiento de la Torsada de Punta el algoritmo expresado en la Figura 8.

Aún se desconoce si los beneficios potenciales superan a las probabilidades de complicaciones y probablemente continuara siendo así, hasta que se completen ensayos clínicos bien controlados para el tratamiento o la prevención de in-

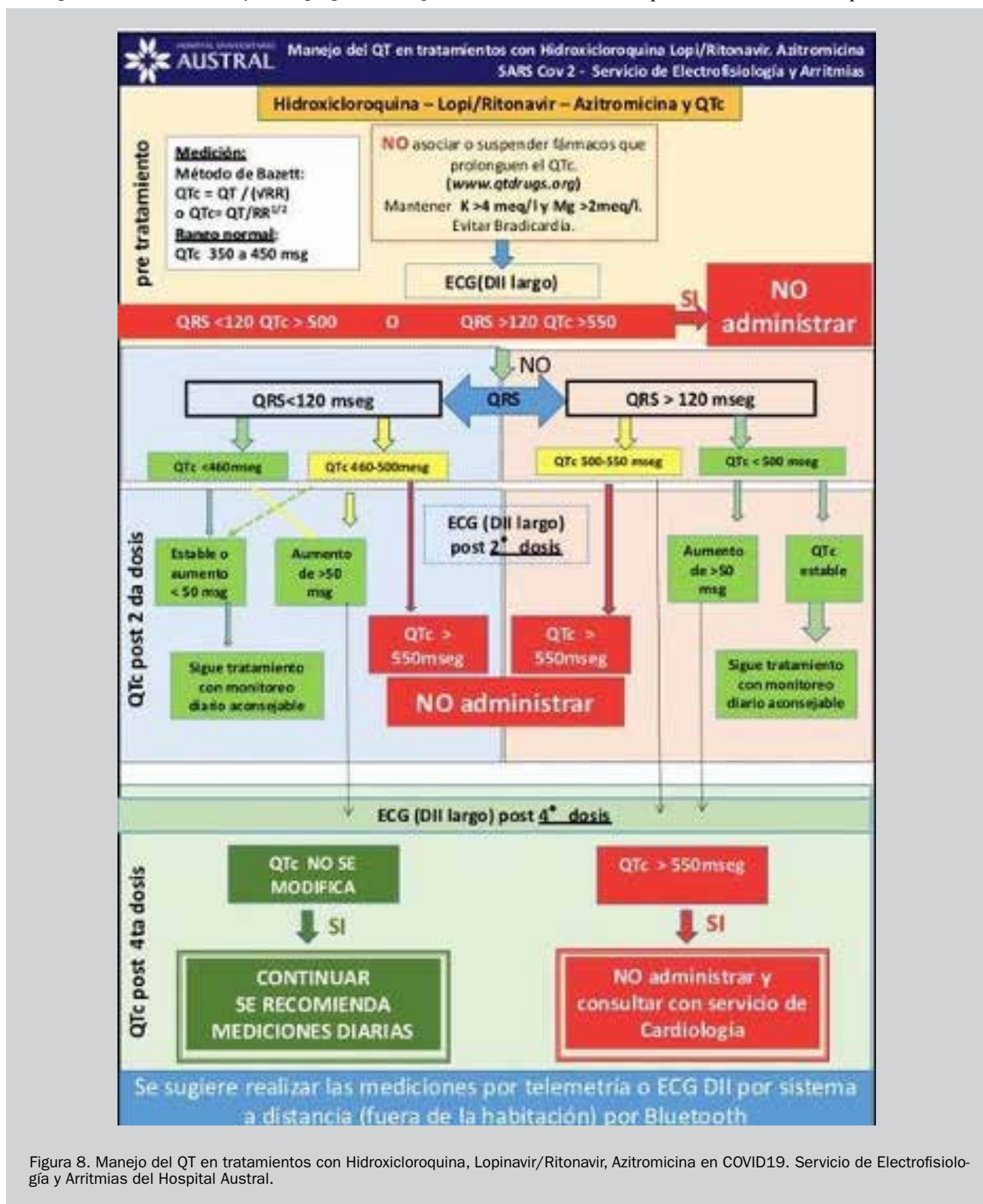


Figura 8. Manejo del QT en tratamientos con Hidroxiclороquina, Lopinavir/Ritonavir, Azitromicina en COVID19. Servicio de Electrofisiología y Arritmias del Hospital Austral.

fecciones por COVID-19. Hasta entonces, las decisiones de tratamiento para esta enfermedad se mantendrán basadas en el juicio clínico razonable.

Taquicardia ventricular polimórfica

Torsades de Pointes

Como mencionamos previamente, la *TdP* es una taquicardia ventricular polimorfa que aparece en el contexto de un intervalo prolongado y puede degenerar en fibrilación ventricular y muerte súbita. El síndrome de QT largo se produce por alteraciones de los canales iónicos de la membrana celular y tiene un papel destacado en el bloqueo de los canales de potasio codificado por el gen *HERG* (*IKr*).

Fisiopatología de la *TdP*

Los síndromes de intervalo QT prolongado, comprenden diversas alteraciones de la repolarización ventricular de naturaleza congénita o adquirida, que pueden acompañarse de cuadros sincopales o presincopales causados por una variedad de taquicardia ventricular multiforme denominada *TdP*. Este término, fue acuñado por Dessertenne en 1966, para describir un tipo particular de taquicardia ventricular multiforme, que ocurría en pacientes con bloqueo AV completo e intervalo QT prolongado, generalizándose luego, para todas las taquiarritmias ventriculares multiformes, que se observan en pacientes con intervalo QT prolongado.

Las Torsades de Pointes pueden ser clasificadas de acuerdo con su modalidad de presentación en:

1) **Adquiridas o secundarias** (también denominadas pausa-dependientes) que se presentan cuando hay un enlentecimiento crítico de la frecuencia cardíaca y alteraciones marcadas del intervalo QT.

2) **Congénitas o idiopáticas** (adrenérgico-dependientes) que están vinculadas con descargas adrenérgicas, por estrés físico o mental.

3) **Intermedias**, que combinan las características de las primeras y las segundas.

En la inmensa mayoría e independiente de su naturaleza congénita o adquirida, están precedidas por el fenómeno denominado ciclo corto – ciclo largo. (Figura 9) Si bien aún

es un tema de discusión, es generalmente aceptado que la inmensa mayoría de las *TdP* son generadas por la aparición de post-despolarizaciones precoces dentro del potencial de acción de las células M y de Purkinje. (Figura 10) La aparición de potenciales de acción prolongados permiten la inducción con mayor facilidad de arritmias ventriculares por post-despolarizaciones precoces.

Las *TdP* pueden ser producidas por una gran variedad de agentes y condicionantes que están resumidos en la Tabla 1. Por ello, es aconsejable seleccionar en forma cuidadosa los fármacos que se desean asociar y evitar.

En algunas ocasiones, existen, además del intervalo QT prolongado, anomalías que pueden predecir el inmediato desarrollo de *TdP*:

Alternancia de la onda T, anomalía poco frecuente caracterizada por cambios, latido a latido, en la amplitud o en la polaridad de la onda T durante el ritmo sinusal, sin modificaciones visibles en los complejos QRS. La alternancia de la onda T, tiene como condición indispensable la prolongación de la repolarización, ello podría explicarse por el hecho de que cambios mínimos en la duración de la longitud del ciclo, provocan variaciones considerables en la duración de los potenciales de acción del músculo ventricular (Ley de Guettes).

Anormalidades morfológicas de la onda T: en algunas ocasiones y previo a la manifestación electrocardiográfica de la Torsada de Pointes, pueden observarse alteraciones morfológicas de la onda T. Las mismas pueden presentarse con muescas, difásicas o con varios componentes positivos y/o negativos, que aparecen en la mayoría de las derivaciones precordiales y de la cara inferior. Estas anomalías, se incrementan a medida que el intervalo QTc se prolonga y alcanzan máxima expresión cuando éste supera los 500mseg.

Tratamiento de la Torsades de Pointes

En cuanto al tratamiento agudo, es fundamental suspender todo fármaco que prolongue el intervalo QT y corregir cualquier alteración electrolítica.

El sulfato de magnesio es el tratamiento de elección, y es muy eficaz, sin producir acortamiento del intervalo QT, in-

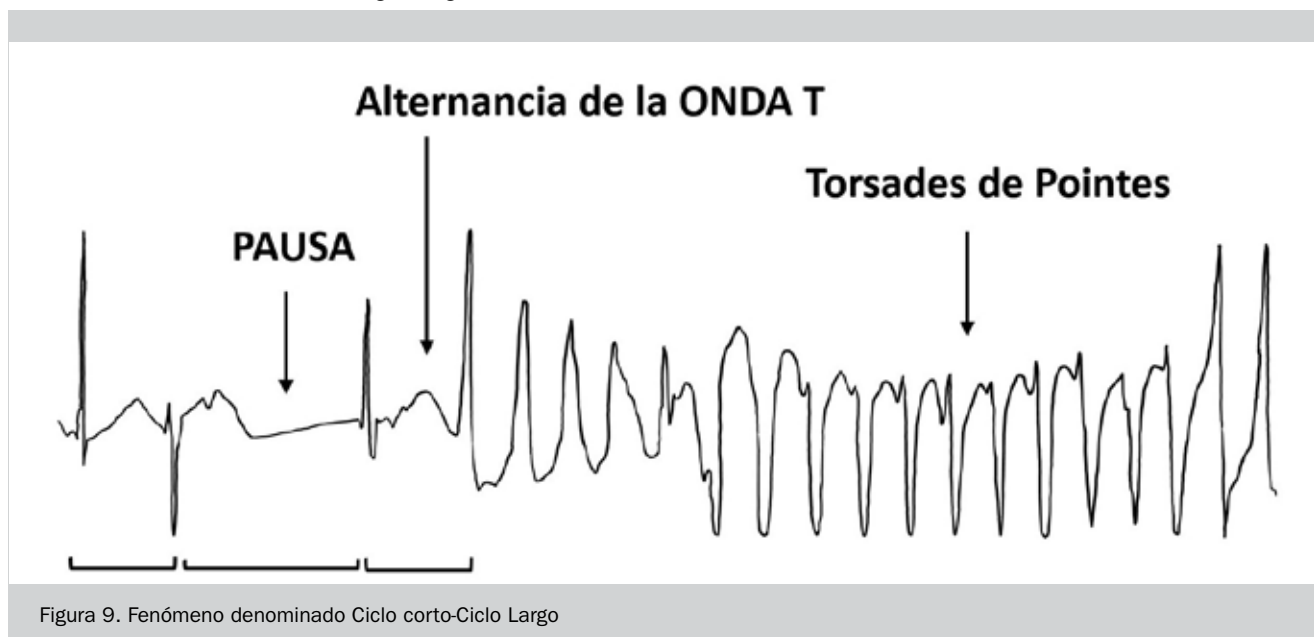


Figura 9. Fenómeno denominado Ciclo corto-Ciclo Largo

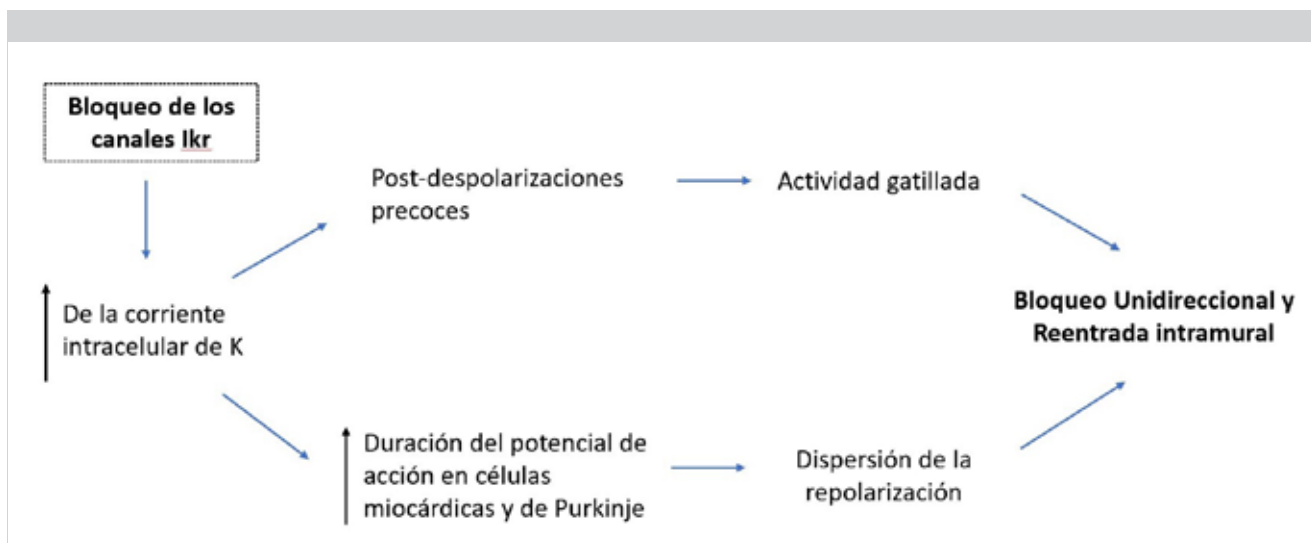


Figura 10. Fisiopatología de la Torsade de Pointes

cluso en pacientes con concentraciones normales de magnesio en sangre. Su efecto parece deberse a una disminución de la amplitud de los pospotenciales precoces (al bloquear la corriente de entrada de calcio).

En los casos refractarios, sobre todo asociados a bradicardia, puede intentarse la estimulación auricular o ventricular a coclos vecinos a 100 lpm, lo que va seguido de una reducción del intervalo QT y la supresión de las arritmias. También puede utilizarse isoproterenol si el SQTL es claramente adquirido y se acompaña de bradicardia con episodios de *TdP* pausa dependientes.

Otras medidas aceptadas son la utilización de antiarrítmicos

de clase IB (como lidocaína, que acorta la duración del potencial de acción) o la administración de potasio, incluso en pacientes con concentraciones normales en sangre. Habitualmente, los fármacos antiarrítmicos no sólo son ineficaces, sino que pueden agravar aún más la situación, ya que muchos de ellos prolongan el intervalo QT. Por esta razón, debemos identificar correctamente este tipo de arritmias, ya que a menudo no se reconoce como una respuesta pro-arrítmica sino como falta de control de una arritmia intrínseca, lo que puede llevar a la administración de tratamientos inadecuados. (Figura 11)

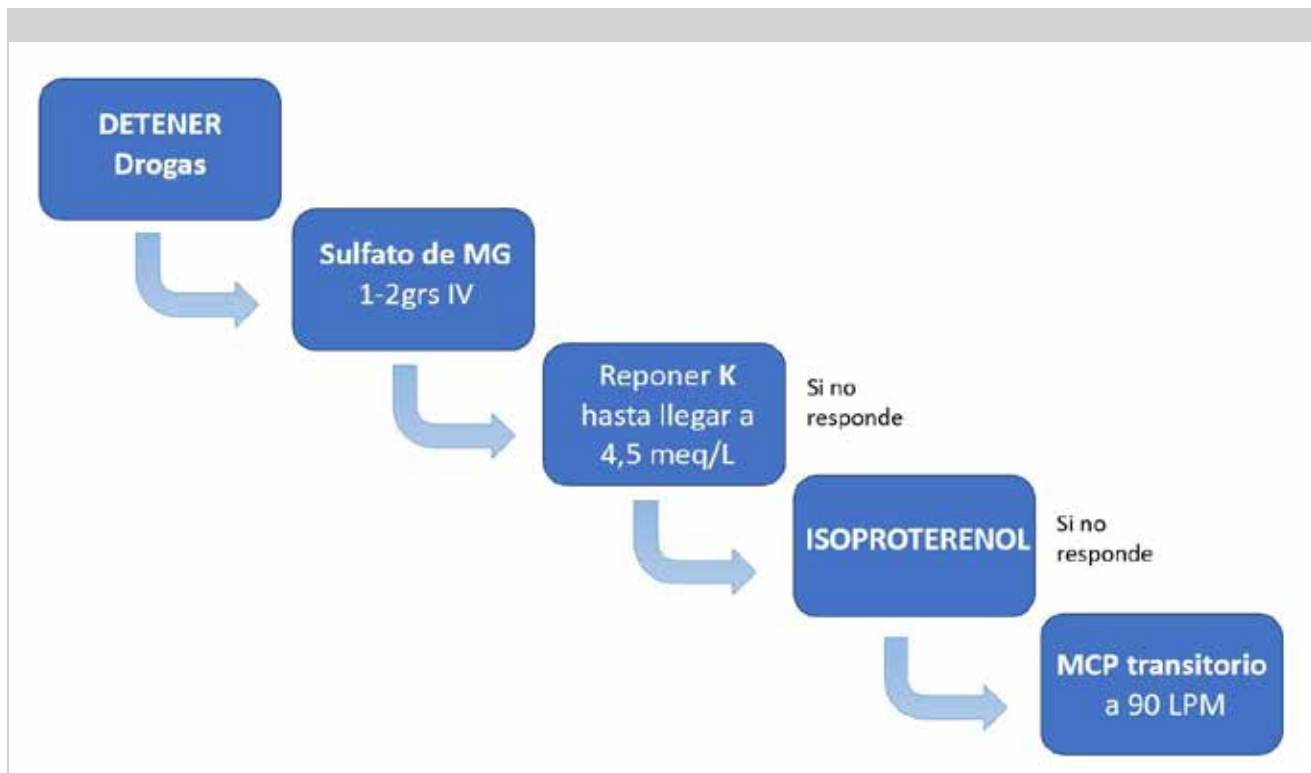


Figura 11. Tratamiento de la Torsade de Pointes

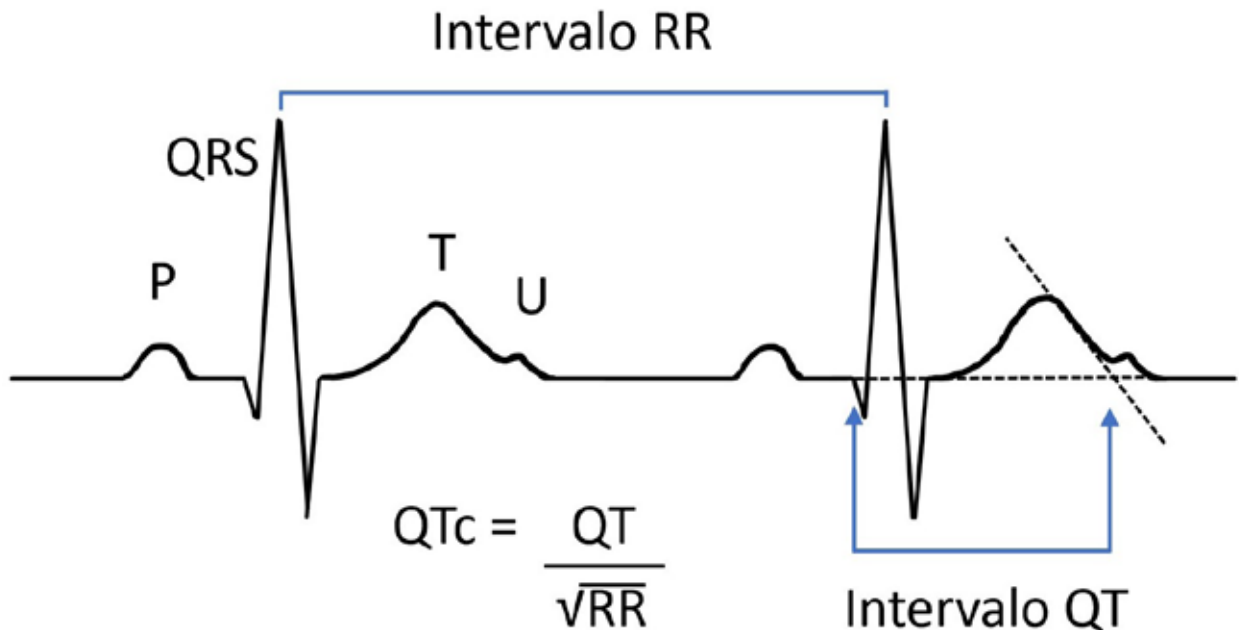


Figura 12: Medición del intervalo QT en presencia de onda U

Evaluación de intervalo QT

Intervalo QT: Este intervalo medido en el electrocardiograma no tiene en condiciones normales dispersión y por lo tanto no existe mucha diferencia en los resultados de las mediciones en las distintas derivaciones, pero dado que en algunas patologías se han encontrado dichas dispersiones, preferimos sea medido en la derivación DII.

Normalmente su valor no debe ser superior ni inferior al 10% del valor que le corresponde corregido según la frecuencia cardíaca, QTc. El valor absoluto no debe ser superior a 440 mseg .

El intervalo QT no suele usarse, pero es importante conocer que su valor en individuos normales.

¿Cuándo y cómo se mide el QT?

1. SIEMPRE QUE UTILICEMOS ESTAS DROGAS.
2. Preferentemente sobre un trazado de la derivación ECG DII larga a su ingreso y diariamente.
3. con medio interno corregido: potasio (> 4 mEq/L) y magnesio > 2 mEq/L).
4. En presencia de condiciones arritmogénicas como la hipoxia, hipovolemia, isquemia miocárdica, acidosis, hipotermia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia o asociación de drogas que prolonguen el QT .

Medición:

Fórmulas utilizadas para corregir el intervalo QT según la frecuencia cardíaca

- Método de Bazett: $QTc = QT / (\sqrt{RR})$ o $QTc = QT / RR^{1/2}$
- Método de Friedericia: $QTc = QT / (3\sqrt{RR})$ o $QTc = QT / RR^{1/3}$
- Método de Framingham: $QTc = QT + 0,154 (1/RR)$ Rango normal entre 350 a 450 mseg. QTc

El QT y RR se medirán en milisegundos de un ECG (mseg.) o ritmo de monitor calibrado a 25mm x seg o 50 mm x seg.

RR : es el intervalo entre dos ondas R sucesivas

QT: intervalo entre el comienzo del QRS y la finalización de la onda T (no onda U)

Dificultades de medición

En presencia de fibrilación auricular las recomendaciones de las publicaciones disponibles aconsejan realizar el promedio de la medida de diez intervalos QT en derivación DII o V5.

En presencia de onda U se debe realizar la medición con el sistema de la tangente tal como se muestra en la figura. (Figura 12)

Resumen

1. No administrar hidroxiquina con QTc de inicio > 550msg.
2. Si el QTc es <500msg, con QRS angosto reevaluar en la 2da y 4ta dosis de drogas, en caso de llegar a superar los 550msg: suspender .
3. En caso de que NO prolongue el QTc (valor < 550 msg) se podrá continuar la droga con seguimiento diario del QTc.
4. Si el QT se prolonga un 20 a 25% , con cualquier dosis partiendo de un basal normal, se deberá suspender.
5. Discontinuar otras drogas que prolonguen el QT. (tabla1)
6. Mantener potasemia por encima de 4.0mEq/L y magnesemia mayor de 2.0mEq/L.
7. Evitar la bradicardia.
8. Para los pacientes con frecuencias cardíacas muy bajas. Evaluar marcapaso transitorio a 90/100 lpm

Conclusiones

El tratamiento antiviral que está siendo utilizado para tratar la enfermedad COVID 19, en especial la hidroxicloroquina, ha tenido resultados controvertidos en las recientes publicaciones internacionales, poniendo en duda sus beneficios y quedando en manifiesto el alto riesgo de prolongación del intervalo QT y de desarrollo de arritmias cardíacas. El bloqueo inducido por estos fármacos sobre los canales de iones cardíacos, especialmente el canal de potasio del gen relacionado con Ether-a-go-go humano (hERG) juega un papel importante en el proceso repolarización ventricular. En estas condiciones sumado a los efectos pro-arrítmicos como fiebre, estrés, trastornos electrolíticos, puede terminar desencadenando el desarrollo de la taquiarritmia ventricular polimórfica, y en una fibrilación ventricular letal. Comprender si vale la pena asumir el riesgo de usar estas drogas en ausencia de ensayos clínicos bien controlados es el desafío al cual nos vemos enfrentados en el contexto de esta pandemia. Hasta entonces, las decisiones de tratamiento para esta enfermedad se mantendrán basadas en el juicio clínico, haciendo énfasis en la estrecha vigilancia y optimización de los factores de riesgo a fin de evitar el desarrollo de estas arritmias y disminuir la incidencia de los efectos adversos graves.

Conflicto de Interés: Ninguno

Referencias

- Liu Y., Gayle A., Wilder-Smith A., Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020;27(2).
- Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(16):1564-1567.
- South A, Diz D, Chappell M. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2020;318(5):1084-1090.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273.
- Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, Luo T, Liu F, Guo QN, Chen C, Xiao HL, Guo HT, Lin S, Xiang DF, Shi Y, Pan GQ, Li QR, Huang X, Cui Y, Liu XZ, Tang W, Pan PF, Huang XQ, Ding YQ, Bian XW. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411-417. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020;57:279-283.
- Savarino A, Boelaert J, Cassone A, Majori G & Cauda, R. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? *The Lancet Infectious Diseases.* 2003;3(11):722-727.
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. 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). *Clinical Infectious Diseases.* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105949.
- Danza A, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz-Irastorza G. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev. méd. Chile.* 2016;144(2): 232-240.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105949.
- Borba M, Val F, Sampaio V, Alexandre M, Melo G, Brito M, Mourão M, Brito-Sousa J, Bafa-da-Silva D, Guerra M, Hajjar L, Pinto R, Balieiro A, Pacheco A, Santos J, Naveca F, Xavier M, Siqueira A, Schwarzbold A, Croda J, Nogueira M, Romero G, Bassat Q, Fontes C, Albuquerque B, Daniel-Ribeiro C, Monteiro W, Lacerda M. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e208857.
- Mercurio N, Yen C, Shim D, Maher T, McCoy C, Zimetbaum P, Gold H. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834
- Bessière F, Rocca H, Delinière A, Charrière R, Argaud P, Argaud L, Cour M. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol.* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1787
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet.* 2020. doi:10.1016/s0140-6736(20)31180-6
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit T. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* 2020;9(3):215-221. doi:10.1177/2048872620922784
- Stadler K, Ha H, Ciminale V, Spirli C, Saletti G, Schiavon M, Bruttomesso D, Bigler L, Follath F, Pettenazzo A, Baritussio A. Amiodarone Alters Late Endosomes and Inhibits SARS Coronavirus Infection at a Post-Endosomal Level. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2008;39(2):142-149
- Aimo A, Baritussio A, Emdin M, Tascini C. Amiodarone as a possible therapy for coronavirus infection. *Eur J PrevCardiol.* 2020;204748732091923. doi:10.1177/2047487320919233
- Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation.* 2011;124(20):2181-2184.
- G. Priori, M.D., Ph.D., Peter J. Schwartz, M.D., Carlo Napolitano. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1866-1874.
- Tisdale JE, Jayes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:479-487.
- Bonow RO, Hernandez AF, Turakhia M. Hydroxychloroquine, Coronavirus Disease 2019, and QT Prolongation. *JAMA Cardiol.* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1782
- Jules C, Hancox, Mark J, McPate, Aziza El Harchi, Yi hong Zhang. The hERG potassium channel and hERG screening for drug-induced torsades de pointes. *Pharmacology & Therapeutics.* August 2008; 119(2): 118-132.
- Calderone V, Testai L, Martinotti E, Del Tacca M, Breschi M. Drug-induced block of cardiac HERG potassium channels and development of torsades de pointes arrhythmias: the case of antipsychotics. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2005;57(2):151-161.
- Haverkamp W, Eckardt L, Monnig G, Schulze-Bahr E, Wadekind H, Kirchhof P, Haverkamp F, Breithardt G. Clinical aspects of ventricular arrhythmias associated with QT prolongation. *European Heart Journal Supplements.* 2001;3:K81-K88.
- Barja, Fitz Maurice, Chávez González. Hidroxicloroquina y azitromicina: riesgo cardiovascular, prolongación de QTc y muerte súbita en el nuevo escenario de la pandemia por COVID-19. *CorSalud* 2020 Ene-Mar;12(1):54-59.
- Howard PA. Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death. *Ann Pharmacother.* 2013;47(11):1547-1551.
- Mitra RL, Greenstein SA, Epstein LM. An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: Possible benefits of intravenous. *Heart Rhythm Case Rep.* 2020;6(5):244-248.