

Invest. Medicoquir 2020 (enero-abril); 12 (1)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Prevención de la prolongación del intervalo QT y de arritmias ventriculares durante el tratamiento de la COVID-19.

Prevention of QT interval prolongation and ventricular arrhythmias during COVID-19 treatment.

Miguel Angel Blanco González,¹Sandra Arencibia Larin,¹Anselmo Abdo Cuza¹
Ronald Aroche Aportela,¹Yalina Quevedo Benítez,¹ Rafael Ernesto Machado
Martínez,¹Frank Vázquez Castro,¹ Alejandro Castellanos García¹, Daniel
González González¹

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.La Habana. Cuba

RESUMEN

La COVID -19 ha recibido el calificativo de ser la peor pandemia de este siglo y ante la ausencia de un tratamiento específico la comunidad médica internacional ha tenido que implementar varias opciones terapéuticas, (medicamentos como el lopinavir/ritonavir, azitromicina, cloroquina, hidroxiclороquina, interferones entre otros). Muchos de estos fármacos son causa conocida de prolongación del intervalo QT y a su vez de arritmias ventriculares. Del presente artículo fue recopilar la evidencia disponible para brindar recomendaciones para prevenir o mitigar el riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares secundarias al tratamiento de la COVID-19. Se realizó una búsqueda de información en páginas web de la

Organización Mundial de la Salud, las Sociedades Europea e Interamericana de Cardiología, el Colegio Americano de Cardiología, Infomed, y en bases de datos como Scielo, PubMed Central, Redalyc, Medline, Medscape en el periodo comprendido de enero del 2020 a mayo del 2020. Después de un análisis para incluir y excluir trabajos de investigación se encontraron un total de 170 artículos relevantes.. Los esquemas de tratamiento utilizados para la COVID -19 son causa de prolongación del intervalo QT y a su vez de arritmias ventriculares. Siempre debe estimarse el riesgo/beneficio del tratamiento y lo más importante es individualizar el mismo. Motivo por el cual se propone utilizar la puntuación de Tisdale, realizar ECG diario con medición del intervalo QT y calcular el QTc, suspender otros medicamentos que prolonguen el QT, mantener un control de los electrolitos (potasio, magnesio y calcio) en rango de la normalidad, reducir al 50 por ciento la dosis de cloroquina en pacientes con IRC estadio 5. De esta manera se logrará disminuir la mortalidad cardiovascular por arritmias ventriculares inducidas por los fármacos utilizados para el tratamiento de la COVID-19

Palabras clave: COVID- 19, intervalo QT, QTc, arritmias ventriculares.

ABSTRACT

The COVID -19 has received the qualification of being the worst pandemic of this century and in the absence of specific treatment, the international medical community has had to implement several therapeutic options, (drugs such as lopinavir / ritonavir, azithromycin, chloroquine, hydroxychloroquine, interferons among others). Many of these drugs are a known cause of QT interval prolongation and in turn of ventricular arrhythmias. The objective of this article was to compile the available evidence to provide recommendations in order to prevent or mitigate the risk of QT interval prolongation and ventricular arrhythmias secondary to COVID 19 treatment. To do this, an information search was carried out on the website of the World Health Organization, the European and Inter-American Societies of Cardiology, the American College of Cardiology, Infomed, and in databases such as Scielo, PubMed Central, Redalyc, Medline, Medscape in the period from January 2020 to May 2020. After an analysis to include and exclude research papers, a total of 170 relevant

articles were found. The main recommendations were to individualize the action protocols using the Tisdale score, perform daily ECG with QT interval measurement and calculate the QTc, maintain control of the electrolytes (primarily potassium, magnesium and calcium) in the normal range, suspend other drugs that prolong QT. This will reduce cardiovascular mortality from ventricular arrhythmias induced by the drugs used to treat COVID-19.

Key words: COVID-19, QT interval, QTc, ventricular arrhythmias.

INTRODUCCIÓN.

En diciembre de 2019 las autoridades chinas reportan los primeros casos clínicos de neumonía por el nuevo virus SARS-CoV2,^{1,2} en la ciudad de Wuhan.

Las características del virus propiciaron su rápida diseminación a nivel mundial, con más de 6 millones de personas infectadas y más de 300 000 muertes,³ razón por la cual se le ha dado el calificativo de ser la peor pandemia sufrida por la humanidad en este siglo.

Para manejar la situación de emergencia y ante la ausencia de un tratamiento específico la comunidad médica internacional ha tenido que recurrir a las llamadas opciones "*off label*", redirigiendo los medicamentos efectivos para otras afecciones médicas al tratamiento de COVID-19, dentro de las mismas podemos mencionar a los agentes antivirales (lopinavir/ritonavir, remdesivir), antibacterianos (azitromicina), inmunosupresores e inmunomoduladores (tocilizumab, cloroquina/hidroxicloroquina, interferones respectivamente) que tienen como objetivo fundamental el manejo del estado proinflamatorio sistémico masivo generado por el virus⁴.

Durante la evolución del tratamiento establecido para los pacientes con COVID-19 se pueden producir disímiles complicaciones, muchas de ellas relacionadas a la interacción de los esquemas establecidos de tratamiento y otros fármacos indicados para las morbilidades de base de dichos pacientes. Múltiples estudios, muestran la relación existente entre las arritmias ventriculares con los fármacos para el tratamiento de la COVI-19, haciéndose

evidente la necesidad de protocolos estandarizados, y documentos para la prevención y manejo de arritmias por QTc prolongado.⁴⁻⁸.

Ante esta problemática de salud a nivel global, la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han recomendado la difusión de información actualizada a la población y a los sistemas de salud para detener la progresión de esta enfermedad.

En consecuencia, el objetivo del presente artículo fue recopilar la evidencia disponible para brindar recomendaciones para prevenir o mitigar el riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares para el tratamiento de la COVID 19.

DESARROLLO

Para ello se realizó una búsqueda de información en páginas web de la Organización Mundial de la Salud, la Sociedad Interamericana de Cardiología, el Colegio Americano de Cardiología, Infosalud Infomed, y en bases de datos como Scielo, PubMed Central, Redalyc, Medline, Medscape. Además, se revisaron ensayos clínicos controlados y randomizados, metaanálisis, así como también estudios observacionales en el periodo comprendido de enero del 2020 a mayo del 2020.

En la medida en que la enfermedad COVID-19, ocasionada por el virus SARS-CoV-2, ha tenido un efecto devastador en el mundo, ha surgido una necesidad urgente de encontrar un tratamiento que prevenga, mejore, o cure los efectos graves de esta infección^{9,10}. Esto ha motivado el empleo de medicamentos que tienen el riesgo de producir una prolongación del intervalo QTc y potencialmente desencadenar arritmias letales, como es el caso de *Torsade de Pointes* (TdP) que eventualmente puede llevar a una muerte súbita.^{9,10}

Este riesgo puede incrementar aún más por la amplia interacción de estos medicamentos con un sin número de drogas como antibióticos, antiarrítmicos, anestésicos y antidepresivos, entre otros (Tabla 1).

Tabla 1. Medicamentos más comunes asociados a prolongación del intervalo QT..

Antiarrítmicos	Antidepresivos	Antipsicóticos	Antibióticos	Antihistamínicos	Otros
Disopiramida	Amitriptilina	Haloperidol	Azitromicina	Lorotadina	Metadona
Procainamida	Desipramina	Fenotiazinas	Cloroquina	Astemizol	Probucof
Quinidina	Imipramina	Citrolam	Ciprofloxacino	Difenhidramina	Droperidol
Dofetilide	Doxepina		Levofloxacino	Hidroxicina	Ondansetrón
Dronedarona	Fluoxetina		Moxifloxacino		
Ibutilide	Sertralina		Claritromicina		
Sotalol	Venlafaxina		Itraconazol		
Amiodarona			Ketoconazol		

Tomado de www.crediblemeds.org y www.qt drugs.org.¹¹⁻¹³

Medición del Intervalo QT, corrección y valores normales¹⁴. La medición del intervalo QT y del QT corregido (QTc) debería ser rutinaria en la evaluación electrocardiográfica. El intervalo QT es el período de tiempo comprendido entre el comienzo de la activación del miocardio ventricular y el final de su repolarización que están representados en el ECG respectivamente por el inicio del QRS y el final de la onda T (Figura 1). El final de la onda T a su vez se determina como el punto de regreso de la onda a la línea isoeletrica trazada entre la onda T y P (Figura 1). Aunque la mayoría de los electrocardiógrafos permiten un registro automático del intervalo QTc, se recomienda supervisar la medida y hacerlo también de forma manual, midiendo desde el comienzo del QRS hasta el final de la onda T, generalmente en derivación D2, también podría ser V5 o V6. El intervalo QTc es importante en el diagnóstico del Síndrome de QT largo y Síndrome de QT corto. Su duración varía según la frecuencia cardíaca y se han desarrollado varios factores de corrección para este intervalo. La fórmula de Bazett es de la más empleada. En ella se mide el intervalo QT en segundos y se divide por la raíz cuadrada del intervalo RR previo al que se mide expresado en segundos ($QTc = QT / (\sqrt{RR})$). Los valores normales del QTc en individuos sanos después de la pubertad son alrededor de 410 msec para los hombres y 420 msec para las mujeres. Un valor de QTc que exceda el percentil 99 sería de 460 msec antes de la pubertad para ambos sexos, y 470 msec en hombres, y 480 msec en las mujeres después de la pubertad. Es importante cuantificar el delta QTc (QTc de control menos el QTc basal) que debe ser igual o menor de 60 milisegundos. En el caso de que el ritmo de base sea Fibrilación Auricular obtener el promedio de 5 a 10

mediciones del QTc. La frecuencia con la que debe cuantificarse el QTc dependerá del QTc basal, las propiedades de la droga, farmacocinética, las características de riesgo del paciente, medicación concomitante, así como el método empleado para el registro ECG, y del riesgo consecuente de contagio de la persona que hace el registro.

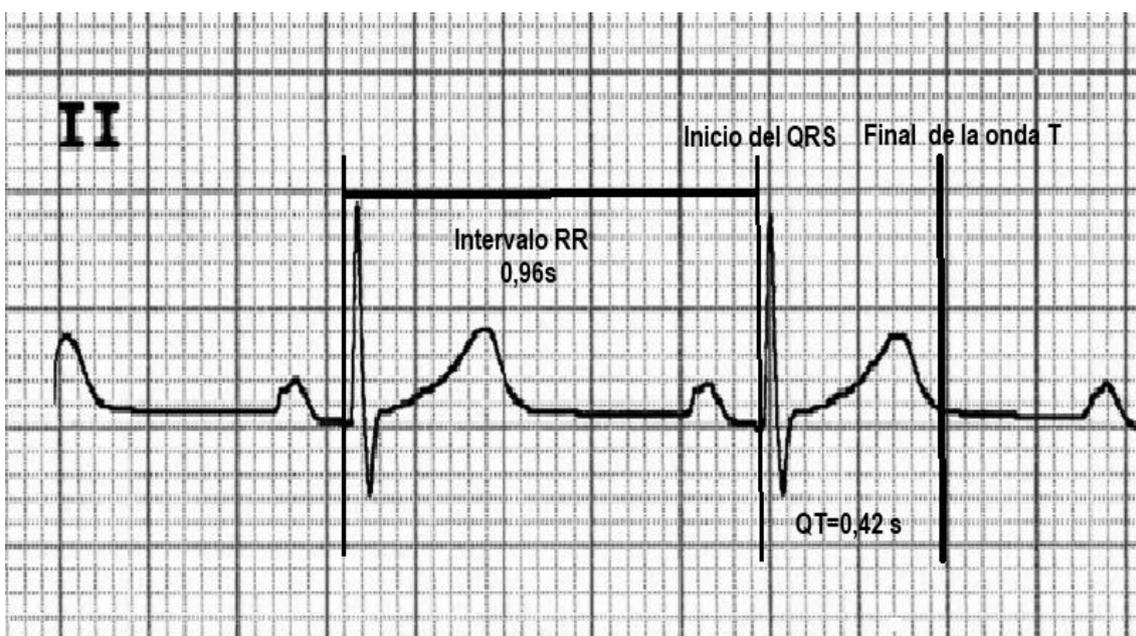
Fórmulas utilizadas para corregir el intervalo QT según la frecuencia cardíaca.

- Método de Bazett: $QTc = QT / (\sqrt{RR})$ en este caso $QTc = 0,42 / (\sqrt{0,96}) = 0,428$
- Método de Friedericia: $QTc = QT / (3\sqrt{RR})$ o $QTc = QT/RR^{1/3}$
- Método de Framingham: $QTc = QT + 0,154 (1/RR)$

Los protocolos de tratamiento contra SARS-CoV-2 en la gran mayoría de los

Figura 1: Medición del QT y su fórmula de corrección

países del mundo (incluido Cuba), constan de una combinación de varios



medicamentos que ejercen efectos sinérgicos. A pesar de la carencia de pruebas definitivas en su eficacia, las medicinas con efecto viricida que están siendo utilizadas incluyen cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir, el interferón, tocilizumab, itolizumab y remdesivir¹⁵⁻¹⁸. Las dos primeras drogas se encuentran en la lista de medicamentos del grupo A, que son los que producen QT largo y TdP; la azitromicina está en el grupo B con

informes aislados de TdP y prolongación, pero menos importante del QTc.^{16,17,19-21}

Cloroquina e Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina y la cloroquina tienen efecto directo sobre el QT, alterando los canales iónicos de potasio (I_f), y las corrientes de iones de calcio (I_{CaL}). La cloroquina ha sido extensamente usada como un medicamento antipalúdico y en el tratamiento de enfermedades reumatológicas como lupus sistémico eritematoso y artritis reumatoide, y ha sido utilizado como inhibidor del crecimiento del SARS-CoV-2 in vitro.¹⁵⁻¹⁷ Hidroxicloroquina es un análogo de cloroquina con menos intolerancia gástrica y menos preocupaciones por interacciones medicamentosas. In vitro, se encontró la hidroxicloroquina ser más potente que cloroquina en la inhibición de SARS-CoV-2.¹⁶

Ensayos clínicos multicéntricos realizados en China.²² sugieren que la cloroquina presenta una eficacia aparente y seguridad aceptable contra la neumonía asociada a COVID-19 y en estudios realizados en Francia,¹⁷ el informe preliminar, aunque solo incluyó la detección de ARN viral en hisopos nasofaríngeos en lugar de resultados clínicos, también recomiendan su uso.

Una preocupación principal con estas drogas es el riesgo muy alto de prolongación QTc y muerte súbita por TdP. Meta-análisis realizados sobre la cardiotoxicidad arritmogénica de quinolonas y drogas antipalúdicas estructuralmente relacionadas sugirió que este riesgo es mínimo (ningún evento de muerte súbita cardiaca documentando fibrilación ventricular o TdP en 35448 individuos, de ellos 1207 tomaban cloroquina)²³. Sin embargo, durante la infección por COVID-19, el riesgo de QT-prolongado puede ser amplificado por fenómenos concomitantes de otras drogas que prolonguen el QTc y/o desequilibrios electrolíticos (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia). Una segunda preocupación con cloroquina/hidroxicloroquina es el acontecimiento potencial de perturbaciones de conducción como distintos grados de bloqueos auriculoventriculares, aunque éstos sean raros y parezcan ser unidos generalmente al tratamiento a largo plazo

Azitromicina

La azitromicina actúa sobre la corriente rápida de sodio y también sobre la corriente lenta de calcio según estudios en animales de experimentación y preparados celulares humanos.^{24,25} Dicho fármaco ha sido aconsejado por presentar actividad antiviral in vitro y es eficaz para el tratamiento de la neumonía bacteriana. En una serie francesa,¹⁷ 6 pacientes fueron tratados con azitromicina e hidroxiclороquina mostrando reducciones adicionales de carga viral detectable. Se sabe que la azitromicina tiene un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y provocar *Torsade de Pointes* y muerte súbita cardíaca, pero el riesgo absoluto es pequeño y se ha utilizado en la práctica clínica sin vigilancia rutinaria del intervalo QT basado en ECG.

Lopinavir/Ritonavir

El Lopinavir/Ritonavir son una causa conocida de prolongación del QT, y actualmente se está evaluando si se asocia con arritmias del tipo TdP.^{13,14}

Lopinavir es un inhibidor de la proteasa desarrollado para tratar la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), a menudo combinada con ritonavir, que prolonga su período de vida media plasmática, mostrando tener actividad clínica e in vitro contra SARS-CoV y en actividad vitro contra MERS-CoV. Se ha evaluado en pequeñas series de observación y ha sido probado en un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado en pacientes con COVID-19 con evidencias radiográficas de neumonía y saturación de oxígeno alterada, en el cual no demostró una mensurable mejora del curso clínico.²⁶

Combinaciones de medicamentos

Los datos con respecto a las combinaciones de medicamentos utilizados para tratar la COVID-19 son insuficientes para sacar conclusiones confiables sobre la seguridad de este enfoque. Es importante tener en cuenta que la combinación de más de una medicación pro-arrítmica aumenta el riesgo de prolongación significativa del intervalo QT; sin embargo, el riesgo de TdP inducido por medicamentos es bastante variable, con una incidencia que varía del 0.001 % al 8 % según las drogas utilizadas.²⁷

Mecuro y colaboradores²⁸ encontraron en 90 pacientes con neumonía por COVID-19 que el uso concomitante de un macrólido con hidroxiclороquina se asoció con un cambio mayor en el intervalo QTc.

Jain y colaboradores²⁹ analizaron retrospectivamente 2006 electrocardiogramas seleccionados durante un período de 2 semanas de 524 pacientes únicos, la mayoría de ellos con diagnóstico de COVID-19. Casi el 20 % de estos pacientes mostró una prolongación QT definida como un QTc > 470 mseg para un QRS menor de 120 mseg o un QTc > 500 mseg en caso de QRS ancho mayor de 120 mseg. Cada vez que se identificaba una prolongación del intervalo QT, se activaba con el servicio de electrofisiología y se brindaba apoyo al equipo primario. El apoyo se basó en la recomendación en cuanto a suplementación con electrolitos, interrupción de drogas no esenciales que prolonguen el QT y una discusión sobre riesgos y beneficios de seguir el tratamiento COVID-19. Ninguno de sus pacientes desarrolló *Torsade de Pointes* sólo un paciente había sostenido taquicardia ventricular, pero en el curso de un IMA. En efecto, siguen existiendo pocos estudios que evalúen QTc y el riesgo de arritmias en pacientes COVID-19 hospitalizados tratados con diferentes drogas que prolongan el QTc (es decir. hidroxycloquina/cloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir).

El primer estudio por Chorin E y colaboradores³⁰ demostró en una población de 85 pacientes con COVID-19 tratados con la asociación de hidroxycloquina y azitromicina que una prolongación del QT estuvo presente en la gran mayoría de pacientes tratados con un 30 % que aumentaron su QTc más de 40 mseg y el 11 % quién mostró una prolongación severa (QTc > 500 mseg). A pesar de esto, ninguno de ellos desarrolló *Torsade de Pointes*. Saleh M y colaboradores³¹ evaluaron a 201 pacientes con COVID-19 que durante la hospitalización recibieron cloroquina/hidroxycloquina como una monoterapia (el 61 %) o conjuntamente con el azitromicina (el 59 %). Similar al estudio anterior el 9 % de pacientes mostró un QTc > 500 mseg en el tratamiento (el 3.5 % tuvo interrupción de la terapia), pero no se informaron *Torsade de Pointes* o muerte arrítmica fueron relatados. Mientras en el estudio por Jain y colaboradores²⁹ una estrategia clara fue empleada para reducir el riesgo de arritmias potencialmente relacionado con la prolongación QT. En los estudios de Chorin E³⁰ y Saleh M,³¹ no se presentaron estrategias predefinidas; sin embargo, es probable que si controlara el QTc, se implementaran correcciones para evitar la prolongación QT excesiva (es decir evitar anomalías en los

electrólitos y asociación con drogas que prolonguen el QT) incluso sin un esquema preciso.

Una diferencia principal entre estos estudios es que en el estudio por Jain y colaboradores,²⁹ un 3% de los pacientes interrumpió la terapia, mientras esto sucedió en el 2.5 % de los pacientes en el de Saleh y colaboradores.³¹ En la presencia de una enfermedad potencialmente letal, la interrupción de una terapia eficaz puede ser peligrosa, pero esto no es el lamentablemente caso. En efecto, pruebas subyacentes que apoyan el tratamiento COVID-19 corriente son débiles y tenemos la necesidad crítica de ensayos clínicos bien diseñados.

Independientemente de cual sea el medicamento utilizado, siempre debemos tener en cuenta el riesgo potencial de prolongación de QTc, interacciones medicamentosas y pro-arritmias inducidas por fármacos. En efecto, muy recientemente, varios estudios han puesto la eficacia en duda de hidroxiclороquina^{32,33}, lopinavir-ritonavir.³⁴ y remdesivir.³⁵

Recientemente en el estudio multicéntrico de Mehra, Mandeep R y colaboradores³⁶ que incluyeron 96032 pacientes provenientes de 671 hospitales representantes de todos los continentes, donde no observaron beneficio alguno de la hidroxiclороquina o la cloroquina(cuando se usa solo o en combinación con un macrólido) en los resultados hospitalario, a lo que si se asociaron fue a un mayor riesgo de aparición clínicamente significativa de arritmias ventriculares y un mayor riesgo de muerte hospitalaria. Además, mostraron una asociación independiente del uso de cloroquina o hidroxiclороquina con la aparición de arritmias ventriculares *de novo*. También observaron que el riesgo de arritmias ventriculares *de novo* aumentó cuando estos medicamentos se usaron en combinación con un macrólido. Una de las limitaciones importantes de este estudio es la no medición del intervalo QT.

Por los resultados de este estudio el grupo ejecutivo de la OMS se reunió y acordó: suspender temporalmente el uso de la cloroquina/hidroxiclороquina como medicamentos para tratar la COVID-19. Además, realizar un análisis exhaustivo y una evaluación crítica de la evidencia disponible a nivel mundial para evaluar adecuadamente los posibles beneficios y daños de estos fármacos.

Sin embargo, dada la gravedad de la enfermedad, los pacientes hospitalizados y en estado crítico también pueden obtener el mayor beneficio de las terapias

potencialmente efectivas. Se propone incluir en los protocolos de actuación las siguientes recomendaciones (que se resumen en la figura 3), en dependencia del resultado de la medición del intervalo QT.

Una puntuación de riesgo ha sido sacada y validada por Tisdale y colaboradores,³⁷ ya que la predicción de la prolongación QT asociada a medicamentos en pacientes hospitalizados (la Tabla 2). Un resultado Tisdale de ≤ 6 predice el riesgo bajo, 7-10 riesgo medio, y ≥ 11 alto riesgo de la prolongación QT asociada a medicamentos (Tabla 3).³⁷

Tabla 2. Puntuación de riesgo de Tisdale para la asociación de drogas que prolongan el QTc.

Factores de Riesgo	Puntos
Edad ≥ 68 años	1
Sexo femenino	1
Uso de diuréticos de ASA	1
K ⁺ sérico ≤ 3.5 mEq/L	2
QTc inicial ≥ 450 mseg	2
Antecedente de IMA	2
≥ 2 drogas que prolonguen el QT	3
Sepsis	3
Insuficiencia cardiaca	3
QTc -prolongado por alguna droga	3
Máximo	21

K+ potasio, IMA infarto agudo del miocardio.

Tabla 3. Niveles de riesgo para la asociación de drogas que prolongan el QTc.

Bajo riesgo = ≤ 6 puntos
Moderado riesgo = 7-10 puntos
Alto riesgo = ≥ 11 puntos

Propuesta de Manejo inicial

- 1- Realizar ECG y medición del QTc y mantener monitorización electrocardiográfica continua (telemetría).
- 2- Analítica sanguínea (función renal y hepática)
- 3- Ionograma (niveles de potasio, calcio y magnesio)
- 4- Calcular puntuación de Tisdale.

Especificaciones

1. Reducir las dosis en un 50 por ciento de cloroquina en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) estadio 5.
2. Suspender fármacos que prolonguen el QT.
3. Corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos antes de iniciar tratamiento.
4. Evitar la bradicardia.
5. Evaluar el uso de marcapaso transitorio con frecuencias cardíacas bajas.

Contraindicaciones absolutas para el uso de combinación de los fármacos incluye:

1. Síndrome QT largo congénito conocido.
2. QTc basal > 500 mseg (o > 550 mseg si QRS > 120 mseg).
3. Tisdale de alto riesgo ≥ 11 puntos.

A partir del segundo día de tratamiento

1. Realizar ECG diario, medición del QTc y continuar con la telemetría.
2. Ionograma diario.

Reducción de dosis

Se debe prescribir una estrategia de reducción de dosis para pacientes que experimentan la prolongación QT con la terapia (QTc > 500 mseg con QRS normal; > 550 mseg si QRS > 120 mseg; o aumento del Δ QTc > 60 mseg después de iniciación de tratamiento).

Si Δ QTc aumenta por más de 60 mseg o QTc absoluto > 500 mseg (550 mseg si QRS > 120 mseg), descontinuar uno de los fármacos y reducir la dosis de cloroquina y repetir ECG diariamente.

Interrupción del tratamiento

1. Si se observa en la telemetría o en trazado electrocardiográfico *Torsade de Pointes* u otra arritmia ventricular y/o síncope de posible causa arrítmica.
2. Si ΔQTc permanece aumentado > 60 mseg y/o QTc absoluto > 500 mseg (> 550 mseg si $QRS > 120$ mseg), reevaluar el riesgo/beneficio de la terapia en curso y considerar la interrupción de cloroquina.

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE PROLONGACIÓN DEL QTc Y ARRITMIAS VENTRICULARES

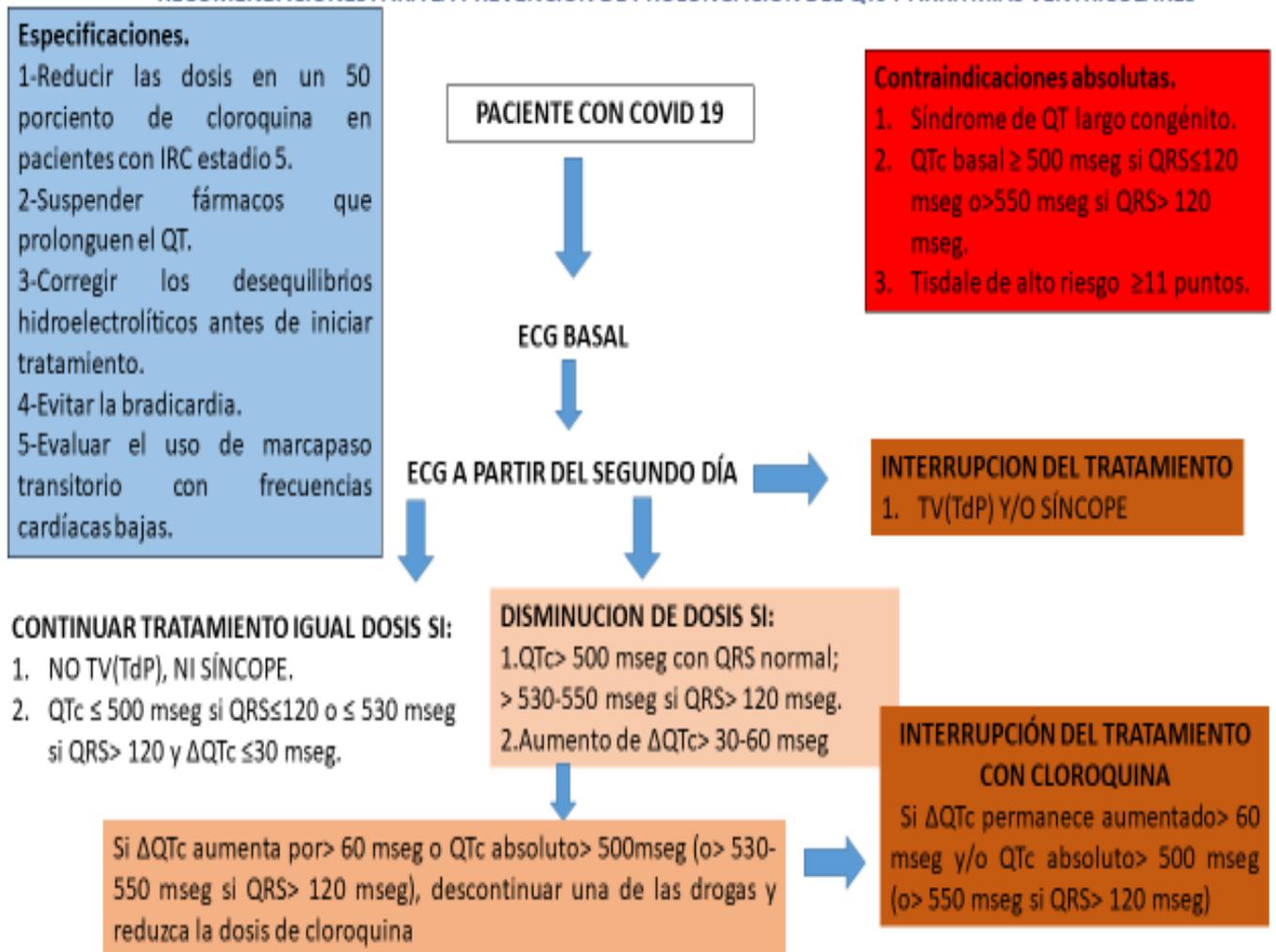


Figura 2 Recomendaciones para la prevención de prolongación del QT y arritmias ventriculares

Siempre debe estimarse el riesgo/beneficio del tratamiento, lo más importante es individualizar el mismo. Los tratamientos para COVID-19 suelen ser cortos (5 a 10) días por lo que el riesgo de complicaciones (prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares tipo TdP) es bajo y el beneficio si el tratamiento es

efectivo como anti-inflamatorio o antiviral puede resultar positivo para el paciente.

CONCLUSIONES

Los esquemas de tratamiento utilizados para la COVID-19 en nuestro país y en otros países del mundo, incluyen fármacos que son causa de prolongación del intervalo QT y a su vez de arritmias ventriculares. Siempre debe estimarse el riesgo/beneficio del tratamiento, lo más importante es individualizar el mismo. Motivo por el cual se propone utilizar la puntuación de Tisdale, realizar ECG diario con medición del intervalo QT y calcular el QTc, suspender otros medicamentos que prolonguen el QT, mantener un control de los electrolitos (primordialmente potasio, magnesio y calcio) en rango de la normalidad, reducir al 50 por ciento la dosis de cloroquina en pacientes con IRC estadio 5. De esta manera se logrará disminuir la mortalidad cardiovascular por arritmias ventriculares inducidas por los fármacos utilizados para el tratamiento de la COVID-19 y los pacientes hospitalizados que se encuentren en estado crítico también puedan obtener el mayor beneficio de las terapias potencialmente efectivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Chang D, Lin M, Wei L, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. JAMA. 2020; 323:1092-1093.
- 2- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323:1061-1069.
- 3- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 in numbers. <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html>. Accessed: May 13th, 2020.
- 4- The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic.

<https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (Last update: 21 April 2020).

5- Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA et al. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clinic Proceedings*. 2020.

6- Wu C-I, Postema PG, Arbelo E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.024>

7- Roden DM, Harrington RA, Poppas A et al. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Heart Rhythm*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.04.016>

8- Barja LD, Fitz Maurice M, Chávez González E. Hidroxicloroquina y azitromicina: riesgo cardiovascular, prolongación de QTc y muerte ubita en el nuevo escenario de la pandemia por COVID-19. *Corsalud*.2020;12(1):54-59.

9- Giudicessi JR, Noseworthy PA, Ackerman MJ. The QT Interval. *Circulation*. 2019;139(24):2711-2713.

10- Timothy F. Simpson RJK, Eric C. Stecker. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment for COVID-19. 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>.

11- CredibleMeds.COVID-19 experimental therapies and TdP Risk [Internet]. En Línea 20 Marzo 2020 [citado 20 Mar 20]. Disponible en:<https://crediblemeds.org/blog/covid-19-experimental-therapies-and-tdp-risk/>

12- Enrique Asensio RA, William Uribe, Eduardo B. Saad, Luis C. Sáenz. recomendaciones para la medicion del intervalo qt durante el uso de medicamentos para el tratamiento de infeccion por covid-19. 2020. https://t.co/a1ph6jw0DW?amp=1&fireglass_rsn=true. Published 3/30/2020.

13- 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. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2013;1(5):155-165.

- 14- Neira V, Enriquez A, Simpson C, Baranchuk A. Update on long QT syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2019;30(12):3068-3078.
- 15- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020;30(3):269-271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- 16- 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. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- 17- Gautret P, Lagier J-C, 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 J-M, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020:105949. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> Last updated on 21 April 2020. © The European Society of Cardiology 2020. All rights reservedPage | 114
- 18- Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020:105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
- 19- Andrea Cortegiani, Giulia Ingoglia, Mariachiara Ippolito, Antonino Giarratano, Sharon Einav A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *Journal of Critical Care* (2019)Reference:<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>..
- 20- Waleed Alhazzan, Morten Hylander Møller .Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
- 21- Loipa Galán Martínez, Alberto Daniel Calderín Pulido, Alicia Fleites Vázquez Acción inotrópico negativa y prolongación del intervalo QT por azitromicina *Rev. Cubana de Cardiología y CCV*. Volumen 23, No 4 (2017).

- 22- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14:72-3.
- 23- Haeusler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Medicine* 2018;16(1):200. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1188-2>
- 24- Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yermalitskaya L, Sidorova T, et al. Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome. *Circ ArrhythmElectrophysiol.* 2017; 10: e003560
- 25- Zhang M, Xie M, Li S, Gao Y, Xue S, Huang H, et al. Electrophysiologic Studies on the Risks and Potential Mechanism Underlying the Proarrhythmic Nature of Azithromycin. *Cardiovasc Toxicol* 2017; DOI 10.1007/s12012-017-9401-7.
- 26- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 [e-pub ahead of print]. *N Engl J Med*, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282>.
- 27- Crotti, Lia et al COVID-19, QT Interval an arrhythmic risk: the need foraninternational Registry on Arrhythmias. *Heart Rhythm.*2020.
- 28- Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ et al. 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; (published online May 1.)DOI:10.1001/jamacardio.2020.1834
- 29- Jain S, Workman V, Ganeshan R, et al. Enhanced ECG monitoring of COVID-19 patients. *Heart Rhythm* 2020, present issue, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.04.047>
- 30- Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv.* 2020:2020.04.02.20047050.
- 31- Saleh M, Gabriels J, Chang D, et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin onthe Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2020;0.

- 32- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
- 33- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-Infection): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2020;3: e208857-e208857.
- 34- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382:1787-1799.
- 35- Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020.
- 36- Mehra, Mandeep R et al. Hydroxicloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 2020.
- 37- 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.

Miguel Angel Blanco González.<http://orcid.org/0000-0003-1310-4629>

Sandra Arencibia Larin,<http://orcid.org/0000-0003-4406-632X>

Anselmo Abdo Cuza [Orcid \(0000-0001-5573-7382\)](http://orcid.org/0000-0001-5573-7382)

Ronald Aroche Aportela, <http://orcid.org/0000-0002-8416-7945>

Yalina Quevedo Benítez,<http://orcid.org/0000-0003-0851-2070>

Rafael Ernesto Machado Martínez<http://orcid.org/0000-0003-0367-082X>Frank Vázquez Castro [Orcid \(0000-0003-4450-1950\)](http://orcid.org/0000-0003-4450-1950)

Alejandro Castellanos García<http://orcid.org/0000-0002-0400-8195>

Daniel González González

Recibido 10 de abril de 2020

Aceptado 1 de junio de 2020

Miguel Ángel Blanco González. Calle 216, esq.11b.Reparto Siboney. Playa.

Correo electrónico: miguelangelchelsea@infomed.sld.cu