

Hidroxicloroquina y azitromicina: riesgo cardiovascular, prolongación de QTc y muerte súbita en el nuevo escenario de la pandemia por COVID-19

Hydroxychloroquine and azithromycin: cardiovascular risk, QTc prolongation and sudden death in the new COVID-19 outbreak

Dr. Luis D. Barja¹ , Dr. Mario Fitz Maurice² y Dr.C. Elibet Chávez González³ 

¹ Jefe de la Unidad de Arritmias, Clínica San Camilo. Buenos Aires, Argentina.

² Jefe de Electrofisiología, Hospital Nacional Bernardino Rivadavia. Buenos Aires, Argentina.

³ Servicio de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología, Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 20 de marzo de 2020

Aceptado: 31 de marzo de 2020

Palabras clave: COVID-19, Hidroxicloroquina, Azitromicina, Intervalo QT, Muerte súbita, Riesgo

Keywords: COVID-19, Hydroxychloroquine, azithromycin, QT interval, Sudden death, Risk

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

QTc: QT corregido

Actualmente se está tratando de encontrar un tratamiento para el COVID-19, entre otros, fármacos como la cloroquina o hidroxicloroquina, en combinación o no con antibióticos como la azitromicina, y con los antivirales (lopinavir/ritonavir)^{1,2}.

Estos medicamentos son de amplia utilización en colagenopatías, como el lupus eritematoso sistémico, y otras enfermedades autoinmunes, reumáticas, infecciones parasitarias (incluso para tratamientos muy largos) y bacterianas (en el caso de la azitromicina); pero sus efectos adversos ya son ampliamente conocidos^{3,4}. La hidroxicloroquina, derivada de la cloroquina, se ha utilizado ampliamente en la malaria con más potencia que esta⁵.

La necesidad de urgencia ante esta pandemia, sumada a la experiencia en el tratamiento con los mencionados fármacos en otras enfermedades virales como el SARS-CoV-2, hacen que muchos países, como Francia, China, Italia^{6,7}, entre otros, hayan comenzado a ensayar estos medicamentos con cierto pensamiento científico. El tiempo y la situación hacen que sean utilizados de manera precoz sin estudios aleatorios que restarían tiempo y, que bajo las actuales circunstancias, no tenemos. Incluso se está evaluando la adecuación de sus dosis.

Un reciente trabajo (Marzo/2020) no randomizado y pequeño, de un grupo médico en Marsella, Francia⁶, ha evidenciado la disminución de la carga viral en pacientes portadores del COVID-19 con el uso de cloroquina; sin embargo, hay informes *on line* sobre la existencia de eventos de muerte súbita en estos pacientes durante la pandemia, debido a arritmias ventriculares complejas tipo *torsade de pointes*⁵, desencadenadas por la pre-

✉ LD Barja

Clínica San Camilo. Avenida Ángel
Gallardo 899 Mahatma Gandhi 572
CABA, C1405 D.JI. Buenos Aires,
Argentina.

Correos electrónicos:

ldbarja@gmail.com y

ldbarja@fibertel.com.ar

sencia de QT prolongado. Además, otros informes recientes señalan una alta prevalencia de complicaciones cardíacas asociadas a este virus (daño miocárdico, infarto, *shock* cardiogénico), así como disfunción multiorgánica.

La hidroxocloroquina tiene dos mecanismos de acción fundamentales: 1) evita la replicación viral al alterar el pH de los lisosomas, así como la réplica y liberación del ARN viral, y 2) efecto antiinflamatorio sobre todo alterando el factor de necrosis tumoral, las citoquinas y las linfocinas, entre otras⁸.

¿Por qué puede suceder esto?

Cada uno de estos medicamentos por sí solo puede causar prolongación del intervalo QT, sobre todo la cloroquina, la hidroxicloroquina y la azitromicina. Los dos primeros se encuentran en la lista de medicamentos del grupo A, que son los que producen QT largo y *torsade de pointes*, la azitromicina está en el grupo B, con informes aislados de *torsades* y prolongación menos importante del QT corregido (QTc)^{9, 10}, al compararla con eritromicina o claritromicina¹¹. Si bien hay evidencias de muerte súbita en algunas publicaciones, estos episodios están asociados a factores como: la edad, el sexo y las alteraciones del medio interno^{5, 12}.

La hidroxicloroquina y la cloroquina tienen efecto directo sobre el QT, al alterar los canales iónicos de potasio (If), y las corrientes de iones de calcio (IcaL). Mientras que la azitromicina actuaría sobre la corriente rápida de sodio y, también sobre la corriente L de calcio, según estudios en animales de experimentación y preparados celulares humanos¹³⁻¹⁵.

La hidroxicloroquina puede inhibir el canal de potasio KCNH2, codificado en el gen HERG4¹⁶, mutación genética que también se observa en el síndrome de QT largo tipo 2. Existen casos subclínicos de QT largo (10%, según algunas series) donde la utilización de estos fármacos podría desenmascarar un QT largo grave.

Factores predisponentes

Por la complejidad de estos pacientes, se deben evaluar sus antecedentes, comorbilidades y la asociación con otros medicamentos potencialmente malignos, antes de utilizar estos fármacos (hidroxicloroquina y azitromicina) que pudieran prolongar el QT.

¿Qué se debe evaluar?

- QT largo preexistente

- QT largo subclínico (si se desenmascara durante el seguimiento)
- Bradicardia sinusal
- Sexo femenino
- Mayor de edad
- Miocardiopatía subyacente
- Antecedentes de infarto de miocardio
- Alteraciones del medio interno (hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia)
- Asociación con otros fármacos (algunos de las cuales, en Argentina, pueden ser de venta libre como los antihistamínicos), pero sobre todo antiarrítmicos como amiodarona, quinidina, flecainida, sotalol y propafenona, entre otros¹⁷.

La FDA (*Food and Drug Administration*) tiene una alerta para la monitorización del intervalo QT en pacientes bajo tratamiento con hidroxicloroquina, especialmente en aquellos en los que se combinan con cualquier otro medicamento que se sabe que prolonga el 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 debido a que en algunas enfermedades se han encontrado dichas dispersiones, se prefiere que sea medido en la derivación D_{II}.

Normalmente su valor no debe ser superior, en más o en menos, el 10% del valor que le corresponde según la frecuencia cardíaca. A este valor se lo denomina QT corregido (QTc) y es al que se hace referencia en este artículo. El valor absoluto del

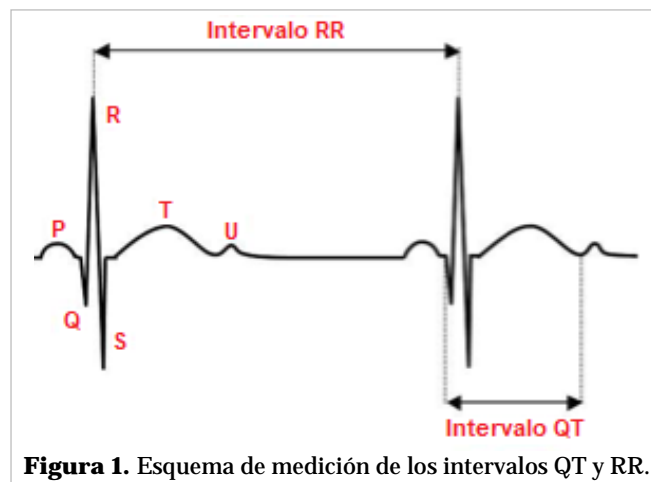


Figura 1. Esquema de medición de los intervalos QT y RR.

intervalo QT no suele usarse, pero es importante conocer que su valor en individuos normales no debe ser superior a 440 ms.

Clínicamente, el significado de un intervalo QT largo es variable, el QTc largo –en este caso– puede ser debido al efecto de cierto tipo de moléculas farmacológicas y pueden, en una variable cantidad de casos, provocar arritmias ventriculares graves.

¿Cuándo y cómo se mide el QT?

1. Siempre que se utilicen estos fármacos (hidroxicloroquina y azitromicina).
2. Preferentemente sobre un trazado D_{II} largo a su ingreso y diariamente, con medio interno corregido: potasio (> 4 mEq/L) y magnesio (> 2 mEq/L).
3. En presencia de condiciones generales arritmogénicas como: hipoxia, hipovolemia, isquemia miocárdica, acidosis, hipotermia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, o asociación de medicamentos que prolonguen el QT (www.qtdrugs.org)¹⁸.

Medición del QT

El intervalo QT y la distancia RR se miden en milisegundos (ms) en un electrocardiograma o ritmo de monitor calibrado a 25 o 50 mm/segundo. La distancia RR es el intervalo entre dos ondas R sucesivas (**Figura 1**) y el QT, el intervalo entre el comienzo del QRS y la finalización de la onda T (no incluye la onda U).

En la **tabla 1** se exponen las fórmulas utilizadas para corregir el intervalo QT según la frecuencia cardíaca. El rango normal del QTc es entre 350-450 ms.

Tabla 1. Fórmulas utilizadas para calcular el QT corregido.

Método	Fórmula
Método de Bazett	$QTc = QT / (\sqrt{RR})$ o $QTc = QT/RR^{1/2}$
Método de Fridericia	$QTc = QT / (\sqrt[3]{RR})$ o $QTc = QT/RR^{1/3}$
Método de Framingham	$QTc = QT + 0,154 (1/RR)$

Tentativa de algoritmo según la movilización del QT durante el tratamiento

Durante el tratamiento con estos medicamentos se deben seguir las siguientes recomendaciones (que se resumen en la **figura 2**), en dependencia del resultado de la medición del intervalo QT; para ello se deben dividir a los pacientes en dos grupos de acuerdo a la anchura del QRS al inicio del tratamiento.

Grupo con QRS angosto < 120 ms

1. QTc < 460 ms: Evaluar, a la segunda dosis del fármaco, si el QT aumenta o no más de 50 ms. Si no aumenta, continuar el tratamiento; si aumenta, reevaluar después de la cuarta dosis de hidroxicloroquina. Si el aumento del QTc es < 50 ms, no requiere más monitoreo del QT; pero si aumenta más de 50 ms, se debe considerar su suspensión.
2. QTc 460-500 mg: *idem* al anterior, y en la 4ta dosis si QTc < 550ms seguir, y si aumenta a > 550 ms, suspender.
3. QTc > 500 mg: no administrar.

Grupo con QRS ancho > 120 ms

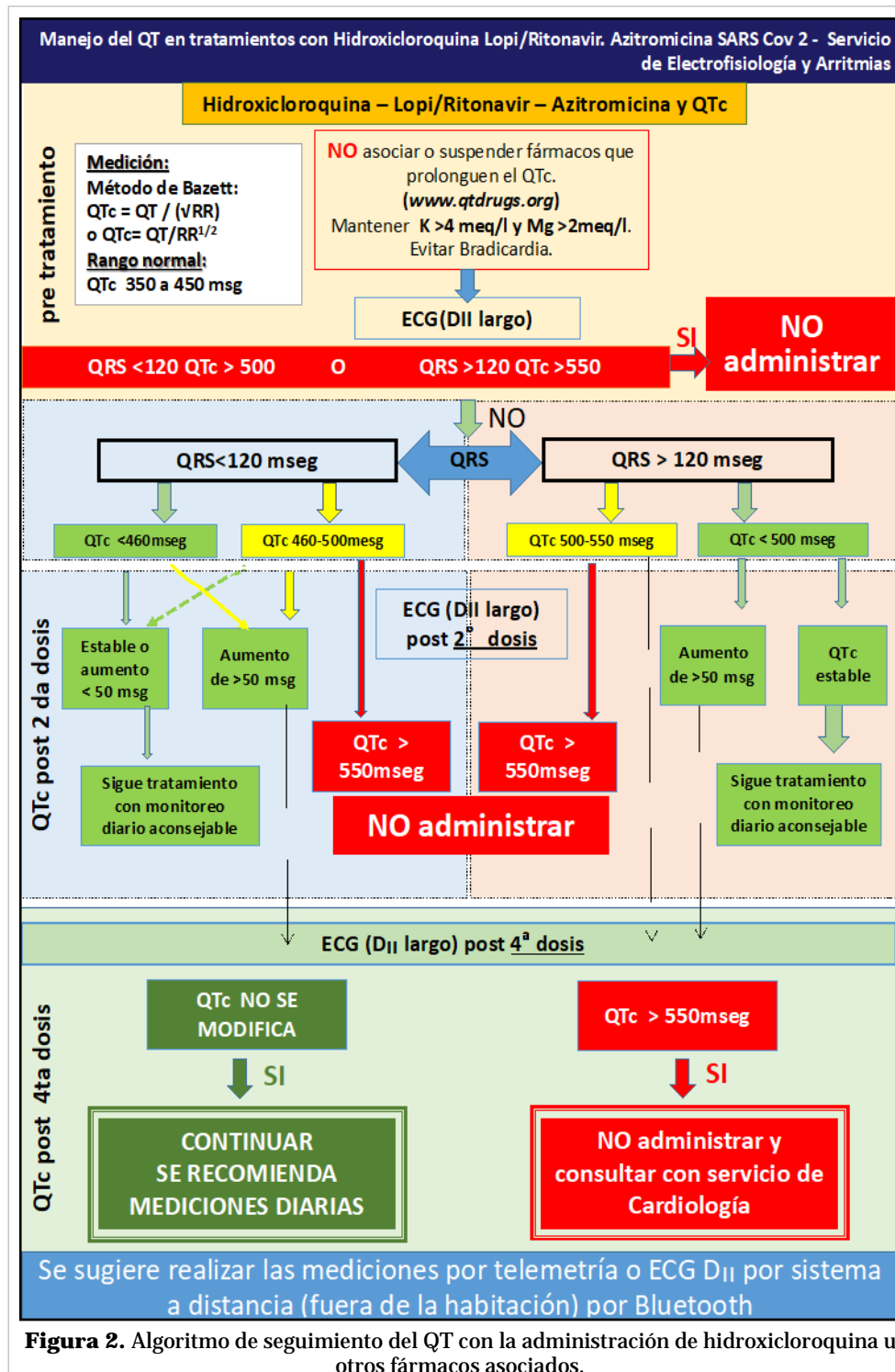
1. QTc < 500ms: evaluar, luego de la segunda dosis, si aumenta o no > 50 ms, si no aumenta se puede continuar el tratamiento. Si aumenta, reevaluar

Tabla 2. Medicamentos más comunes asociados a prolongación del intervalo QT. Consultar www.crediblemeds.org y www.qtdrugs.org^{9,17,18}.

Antiarrítmicos	Antidepresivos	Antipsicóticos	Antibióticos	Antihistamínicos	Otros
Disopiramida	Amitriptilina	Haloperidol	Eri y azitromicina	Loratadina	Metadona
Procainamida	Desipramina	Fenotiazinas	Pentamidina	Astemizol	Probucol
Quinidina	Imipramina	Citalopram	Cloroquina	Difenhidramina	Droperidol
Dofetilide	Doxepina		Ciprofloxacina	Hidroxicina	Ondansetrón
Dronedarona	Fluoxetina		Fluconazol		
Ibutilide	Sertralina		Levofloxacina		
Sotalol	Venlafaxina		Moxifloxacina		
Amiodarona			Claritromicina		
			Itra y ketoconazol		

posterior a la cuarta dosis de hidroxycloquina: si el QTc es < 50 ms no requiere más monitoreo del QT; pero si aumenta más de 50 ms, se debe considerar su suspensión.

2. QTc 500-550 ms: *idem* al anterior, y en la 4ta dosis si QTc < 550 ms seguir, y si aumenta a > 550 ms, suspender.
3. QTc>550 ms: no administrar.



Recomendaciones

En síntesis, nuestras recomendaciones son las siguientes:

- No administrar hidroxycloroquina si tiene un QTc de inicio > 550ms.
- Si QTc<500mg, con QRS estrecho, reevaluar en la segunda y cuarta dosis de los medicamentos. En caso de llegar a superar los 550mg: suspender y consultar con Cardiología (ya sea en la segunda o la cuarta toma).
- En caso de que no se prolongue el QTc (valor < 550 ms) se podrá continuar el tratamiento con seguimiento diario del QTc.
- Otra simple opción sería que si el QT se prolonga con cualquier dosis entre 20-25%, a partir de un basal normal, se deberá suspender el tratamiento y consultar con Cardiología. Esto lo deberán definir sus especialistas.
- Discontinuar otros fármacos que prolonguen el QT (**Tabla 2**)^{9,17,18}.
- Mantener los niveles séricos de potasio y magnesio por arriba de 4,0 mEq/L y 2,0 mEq/L, respectivamente.
- Evitar la bradicardia.
- Evaluar la posibilidad de marcapasos transitorio con frecuencias cardíacas muy bajas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerios de Sanidad. Documento técnico: Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico [Internet]. Madrid: Gobierno de España [citado 19 Mar 2020]; 2020. Disponible en: http://www.aeemt.com/web/wp-content/uploads/2020/03/4_6026300193912129107.pdf
2. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, *et al.* Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 19 Mar 2020]: En Prensa. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
3. Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(5):286-8.
4. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol* (Phila). 2006;44(2):173-5.
5. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2020];95: En Prensa. Disponible en: https://mayoclinicproceedings.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp_covid19.pdf
6. 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* [Internet]. 2020 [citado 19 Mar 2020]: En Prensa. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
7. 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(11):722-7.
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2020]: En Prensa. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
9. 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/>
10. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2020];2018:1574806. En Prensa. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/1574806>
11. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie*. 2010;65(9):631-40.
12. Howard PA. Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death. *Ann Pharmacother*. 2013;47(11):1547-51.
13. Galán Martínez L, Calderín Pulido AD, Fleites-Vázquez A. Acción inotrópico negativa y prolongación del intervalo QT por azitromicina. *Rev Cuban Cardiol* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2020];23(4). Disponible en: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/720/pdf_108
14. Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yer-

- malitskaya L, Sidorova T, *et al.* Azithromycin causes a novel proarrhythmic syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2020];10(4):e003560. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003560>
15. 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;17(4):434-40.
16. Miranda-Aquino T, Pérez-Topete SE, Ortega-Pantoja W, Gómez-Vázquez CA, Meneses-Pérez LG, González-Padilla C, *et al.* Síndrome de QT largo secundario a la interacción entre hidroxiclороquina y amiodarona. *Rev Mex Cardiol.* 2018;29(2):98-101.
17. Taira CA, Opezzo JA, Mayer MA, Höcht C. Cardiovascular drugs inducing QT prolongation: facts and evidence. *Curr Drug Saf.* 2010;5(1):65-72.
18. CredibleMeds. Risk Categories for Drugs that Prolong QT & induce Torsades de Pointes (TdP) [Internet]. Última revisión 19 Marzo 2020 [citado 20 Mar 2020]. Disponible en: <https://crediblemeds.org/new-drug-list/>

Hydroxychloroquine and azithromycin: cardiovascular risk, QTc prolongation and sudden death in the new COVID-19 outbreak

Hidroxicloroquina y azitromicina: riesgo cardiovascular, prolongación de QTc y muerte súbita en el nuevo escenario de la pandemia por COVID-19

Luis D. Barja¹ , MD; Mario Fitz Maurice², MD; and Elibet Chávez González³ , MD, PhD

¹ Head of the Arrhythmia Department, *Clínica San Camilo*. Buenos Aires, Argentina.

² Head of the Electrophysiology Department, *Hospital Nacional Bernardino Rivadavia*. Buenos Aires, Argentina.

³ Department of Cardiac Pacing and Electrophysiology, *Cardiocentro Ernesto Che Guevara*. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: March 20, 2020

Accepted: March 31, 2020

Competing interests

The authors declare no competing interests

Abreviaturas

QTc: corrected QT interval

Keywords: COVID-19, Hydroxychloroquine, azithromycin, QT interval, Sudden death, Risk

Palabras clave: COVID-19, Hidroxicloroquina, Azitromicina, Intervalo QT, Muerte súbita, Riesgo

To date, huge efforts are being made to find a treatment for COVID-19. Chloroquine or hydroxychloroquine, whether or not combined with antibiotics such as azithromycin or antivirals (lopinavir/ritonavir) are among the drugs that may eventually be used^{1,2}.

These drugs are extensively implemented in the treatment of collagen diseases such as systemic lupus erythematosus, and other autoimmune or rheumatic diseases. They are also used in the case of parasitic (even for long-lasting treatments) and bacterial (in the case of azithromycin) infections; yet its adverse effects are by now well known^{3,4}. However, hydroxychloroquine, derived from chloroquine, has been largely deployed in malaria cases proving way more effective than the former⁵.

The need for urgent action in the face of the growing pandemic coupled with the experience gained in the use of such drugs for the treatment of other viral diseases such as SARS-CoV-2 are compelling many countries such as France, China, Italy^{6,7}, among others to start a race of clinical trials with these drugs based on some scientific insight. At times, given the circumstances and limited time available, they are implemented early and without any kind of randomized study; something that, within the current scenario, would take up a bit of time. In fact, at this point, the appropriate doses are being considered.

A recent (March/2020) non-randomized and small research by a medical group in Marseille, France⁶, has found that chloroquine lowers viral load in patients with COVID-19; however, there are online reports of sudden death events in these patients over the course of the pandemic mostly due to complex torsades de pointes (TdP) ventricular arrhythmias type⁵,

 LD Barja

*Clínica San Camilo. Avenida Ángel
Gallardo 899 Mahatma Gandhi 572
CABA, C1405 D.JI. Buenos Aires,
Argentina.*

E-mails address:

ldbarja@gmail.com y

ldbarja@fibertel.com.ar

triggered by the presence of prolonged QT. Furthermore, a number of recent reports are indicating a high prevalence of cardiac complications associated with the virus (myocardial injury/infarction, cardiogenic shock) as well as multi-organ dysfunction.

Hydroxochloroquine has two basic mechanisms of action: 1) it prevents viral replication and release of viral RNA by being able to change lysosomal pH and 2) has an anti-inflammatory effect mainly by impairing the tumor necrosis factor, cytokines, lymphokines, among others⁸.

Why would this happen?

Each of these drugs alone may be responsible for prolonging the QT interval, especially chloroquine, hydroxychloroquine, and azithromycin. The first two belong to the group-A drugs list which are those that may produce long QT and TdP; whereas azithromycin is framed in group-B, with isolated reports of TdP and less substantial prolongation of corrected QT (QTc)^{9,10}, when compared to erythromycin or clarithromycin¹¹. Although there is evidence of sudden death in some publications, these events are associated with factors such as age, sex and deterioration of the internal environment^{5,12}.

Both hydroxychloroquine and chloroquine directly affect the QT by modifying potassium ion channels (I_f) and calcium ion streams (I_{caL}). While azithromycin would react upon the fast sodium stream and L-calcium stream, according to laboratory animal tests and human cell preparations¹³⁻¹⁵.

Hydroxychloroquine has the ability to inhibit the potassium channel KCNH2, encoded in the gene HERG4¹⁶; a gene mutation that is also found in type 2 long QT syndrome. There are subclinical cases of long QT (10%, according to some series) where the use of these drugs could actually unmask severe long QT.

Predisposing factors

History, comorbidities, and any association with other potentially malignant drugs should be thoroughly assessed before using both hydroxychloroquine and azithromycin as they may cause QT prolongation.

What should be evaluated?

- Pre-existing long QT
- Subclinical long QT (if unmasked at follow-up)

- Sinus bradycardia
- Female sex
- Adulthood
- Underlying cardiomyopathy
- History of myocardial infarction
- Alterations in the internal environment (hypocalcemia, hypokalemia, hypomagnesemia)
- Association with other drugs (some of them, as for instance, antihistamines are freely dispensed in Argentina), but even more so antiarrhythmics such as amiodarone, quinidine, flecainide, sotalol, propafenone, and so forth¹⁷.

The FDA (Food and Drug Administration) has issued an alert for monitoring the QT interval in patients receiving hydroxychloroquine treatment; especially those taking it in combination with another drug known to prolong the QT interval.

QT interval

Under normal conditions, the QT interval will not show dispersion when measured on the electrocardiogram and therefore not many differences will be observed in the measurements of the different leads; but since such dispersions have been found in some diseases, the D_{II} lead is usually preferred for measurements.

The QT interval value should normally neither exceed nor fall below 10% of its corresponding heart rate value. This value is called corrected QT (QTc) and is precisely what we are referring to in this article. The absolute value of the QT interval is not generally used, but it is important to know that its

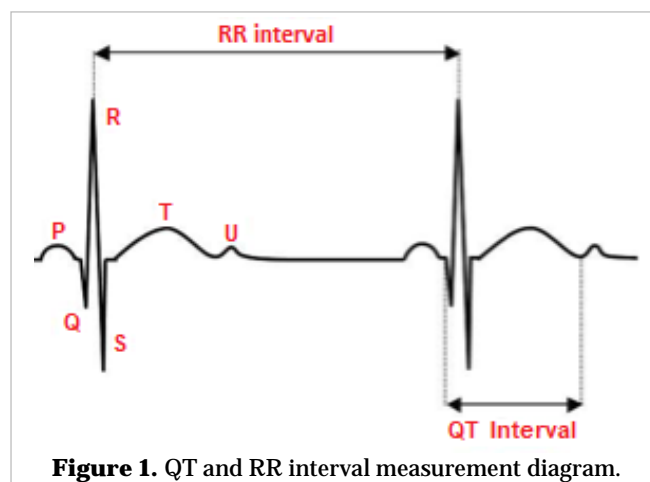


Figure 1. QT and RR interval measurement diagram.

value in normal individuals should not be more than 440 ms.

Clinically, the meaning of a long QT interval is variable. A long QTc –in this specific case– may be produced by the effect of certain type of pharmacological molecules that could also be the cause of severe ventricular arrhythmias in some cases.

When and how is QT measured?

1. Whenever these drugs (hydroxychloroquine and azithromycin) are used.
2. Preferably on a long D_{II} trace at admission and on a daily basis with corrected internal environment: potassium (>4 mEq/L) and magnesium (>2 mEq/L).
3. In the presence of general arrhythmogenic conditions such as hypoxia, hypovolaemia, myocardial ischemia, acidosis, hypothermia, hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalcaemia, or association of QT-prolonging drugs (www.qtdrugs.org)¹⁸.

QT measurement

The QT interval and RR distance are measured in milliseconds (ms) on an electrocardiogram or monitor rhythm calibrated at 25 or 50 mm/second. The RR distance is the interval between two successive R waves (**Figure 1**) and the QT, the interval between the beginning of the QRS and the end of the T wave (not including the U wave).

The **table 1** shows the formulas used to correct the QT interval according to heart rate. The normal

Table 1. Formulas used to correct the QT interval.

Method	Fórmula
Bazett's method	$QTc = QT / (\sqrt{RR})$ o $QTc = QT/RR^{1/2}$
Fridericia's method	$QTc = QT / (\sqrt[3]{RR})$ o $QTc = QT/RR^{1/3}$
Framingham's method	$QTc = QT + 0,154 (1/RR)$

range of the QTc is between 350-450ms.

Algorithm attempt according to QT mobilization during treatment

The following recommendations (summarized in **figure 2**) should be followed during treatment with these medications depending on the result of the QT interval measurement. To this end, patients should be divided into two groups according to the width of the QRS at the start of treatment.

Narrow QRS group < 120ms

1. **QTc < 460 ms:** Assess during the second dose of the drug, whether or not the QT increases by more than 50 ms. If it does not increase, proceed to continue treatment; if it increases, then re-evaluate after the fourth dose of hydroxychloroquine. If the QTc increases <50 ms, no further QT monitoring is required; but if it increases more than 50 ms, discontinuation should be considered.
2. **QTc 460-500 mg:** Same as above, and at 4th dose if QTc <550ms continue, and if it increases

Table 2. Most common drugs associated with prolongation of the QT interval. Se www.crediblemeds.org and www.qtdrugs.org^{9,17,18}.

Antiarrítmicos	Antidepresivos	Antipsicóticos	Antibióticos	Antihistamínicos	Otros
Disopyramide	Amitriptyline	Haloperidol	Ery- & azithromycin	Loratadine	Methadone
Procainamide	Desipramine	Phenothiazines	Pentamidine	Astemizole	Probucof
Quinidine	Imipramine	Citalopram	Chloroquine	Diphenhydramine	Droperidol
Dofetilide	Doxepin		Ciprofloxacin	Hidroxycine	Ondansetron
Dronedarone	Fluoxetine		Fluconazole		
Ibutilide	Sertraline		Levofloxacin		
Sotalol	Venlafaxine		Moxifloxacin		
Amiodarone			Clarithromycin		
			Itra- & ketoconazole		

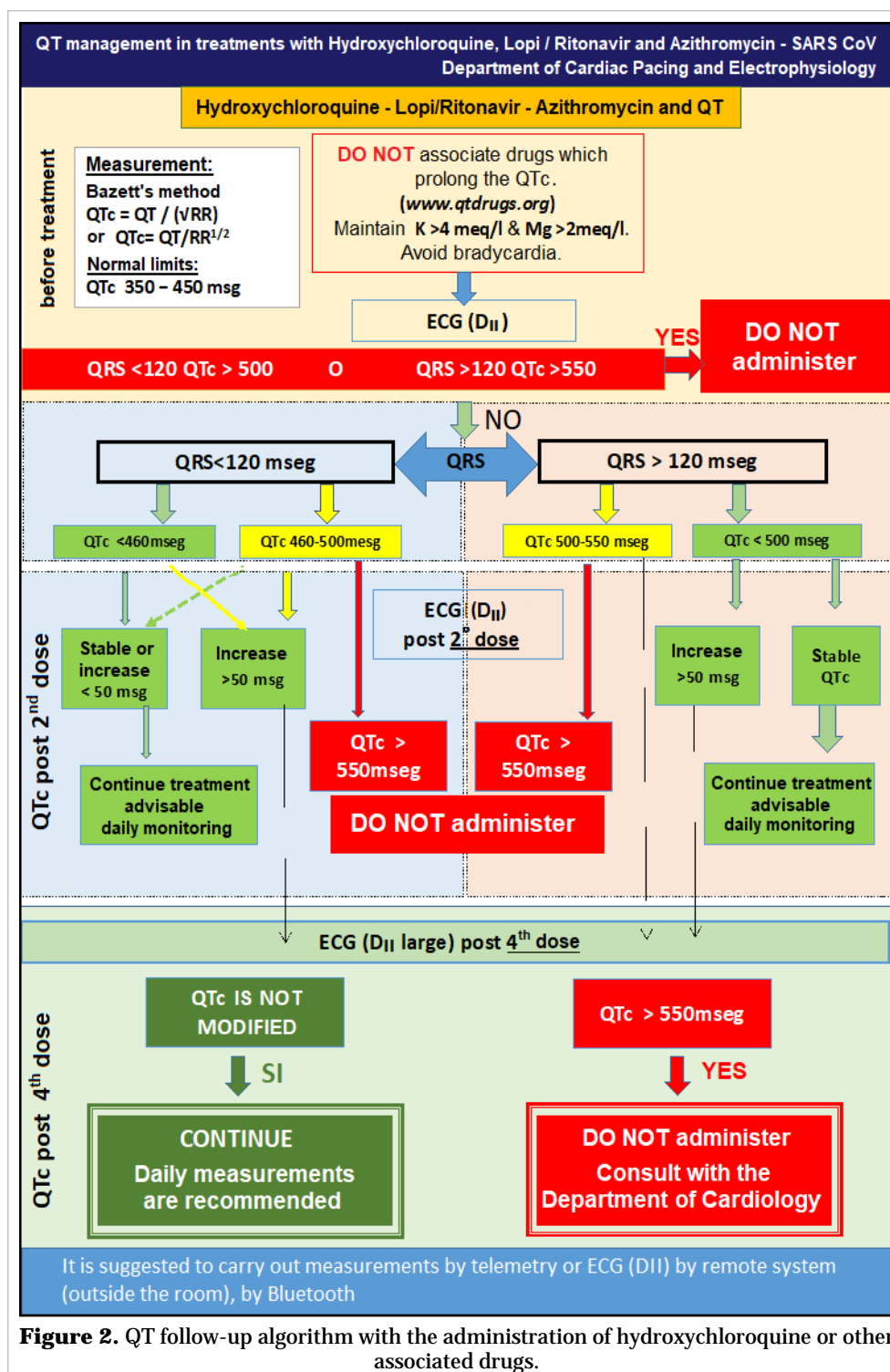
to >550ms, suspend.

3. **QTc > 500 mg:** Do not administer.

Wide QRS group > 120ms

1. **QTc < 500ms:** Assess after the second dose of

the drug, whether or not the QT increases by more than 50 ms. If it does not increase, proceed to continue treatment. If it increases, then re-evaluate after the fourth dose of hydroxychloroquine: if the QTc is <50 ms, no further QT monitoring is



required; but if it increases more than 50 ms, discontinuation should be considered.

2. **QTc 500-550 ms:** Same as above, and at 4th dose if QTc <550 ms continue, and if it increases to >550 ms, suspend.
3. **QTc>550 ms:** Do not administer.

Recommendations

In summary, our recommendations are as follows:

- Do not administer hydroxychloroquine for an initial QTc > 550ms.
- If QTc < 500 ms, with narrow QRS, re-evaluate at the second and fourth dose of the drugs. If QTc < 550 ms: stop and consult with Cardiology (either in the second or fourth dose).
- If the QTc is not prolonged (value <550 ms), treatment may be continued with daily QTc monitoring.
- Another simple option is that if the QTc is prolonged with any dose between 20-25%, starting from a normal basal, treatment should be suspended and proceed to consult with Cardiology. This should be defined by his/her practitioners.
- Discontinue other drugs that prolong (**Table 2**)^{9, 17,18}.
- Maintain serum potassium and magnesium levels above 4.0 mEq/L and 2.0 mEq/L, respectively.
- Avoid bradycardia.
- Consider the possibility of transient pacemakers with very low heart rates.

REFERENCES

1. Ministerios de Sanidad. Documento técnico: Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico [Internet]. Madrid: Gobierno de España [cited 19 Mar 2020]; 2020. Available at: http://www.aeemt.com/web/wp-content/uploads/2020/03/4_6026300193912129107.pdf
2. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, *et al.* Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 [cited 19 Mar 2020]: In Press. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
3. Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(5):286-8.
4. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(2):173-5.
5. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 [cited 20 Mar 2020];95: In Press. Available at: https://mayoclinicproceedings.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp_covid19.pdf
6. 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* [Internet]. 2020 [cited 19 Mar 2020]: In Press. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
7. 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(11):722-7.
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 [cited 20 Mar 2020]: In Press. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
9. CredibleMeds.COVID-19 experimental therapies and TdP Risk [Internet]. Online 20 Marzo 2020 [cited 20 Mar 20]. Available at: <https://crediblemeds.org/blog/covid-19-experimental-therapies-and-tdp-risk/>
10. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [cited 20 Mar 2020];2018:1574806. In Press. Available at: <https://doi.org/10.1155/2018/1574806>
11. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie.* 2010;65(9):631-40.
12. Howard PA. Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death. *Ann Pharmacother.* 2013;47(11):1547-51.
13. Galán Martínez L, Calderín Pulido AD, Fleites-Vázquez A. Acción inotrópico negativa y prolongación del intervalo QT por azitromicina. *Rev*

- Cuban Cardiol [Internet]. 2017 [cited 20 Mar 2020];23(4). Available at: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/720/pdf_108
14. Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yermalitskaya L, Sidorova T, *et al.* Azithromycin causes a novel proarrhythmic syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2017 [cited 20 Mar 2020];10(4):e003560. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003560>
 15. 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; 17(4):434-40.
 16. Miranda-Aquino T, Pérez-Topete SE, Ortega-Pantoja W, Gómez-Vázquez CA, Meneses-Pérez LG, González-Padilla C, *et al.* Síndrome de QT largo secundario a la interacción entre hidroxicloroquina y amiodarona. *Rev Mex Cardiol.* 2018;29(2): 98-101.
 17. Taira CA, Opezzo JA, Mayer MA, Höcht C. Cardiovascular drugs inducing QT prolongation: facts and evidence. *Curr Drug Saf.* 2010;5(1):65-72.
 18. CredibleMeds. Risk Categories for Drugs that Prolong QT & induce Torsades de Pointes (TdP) [Internet]. Last update 19 Marzo 2020 [cited 20 Mar 2020]. Available at: <https://crediblemeds.org/new-drug-list/>