

Artículo Original de Investigación

Perfiles electrocardiográficos a partir de monitoreo de 24 horas en pacientes de COVID-19 tratados con hidroxiclороquina y azitromicina

Electrocardiographic profiles from 24-hour monitoring of COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin

Nery E. Linarez-Ochoa, Karla P. Cerrato-Varela, Reyna M. Durón, Edwin F. Herrera-Paz

Hospital General del Sur, Choluteca, Honduras; Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica Centroamericana, UNITEC, Tegucigalpa, Honduras; Escuela de Medicina, Universidad Católica de Honduras, San Pedro Sula, Honduras

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 6 de Enero de 2021

Aceptado después de revisión

el 7 de Febrero de 2021

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Arritmia ventricular.

Electrocardiograma.

Intervalo QTc.

Pandemia.

Sars-CoV-2.

Keywords:

Ventricular arrhythmia.

Electrocardiogram.

QTc interval.

Pandemic.

Sars-CoV-2.

RESUMEN

Introducción: Azitromicina combinada con hidroxiclороquina o cloroquina se ha utilizado como tratamiento para el SARS-CoV-2, pero se han reportado, como eventos adversos, la prolongación del intervalo QTc y arritmias malignas. Se desconoce la ocurrencia de estas anomalías en pacientes hondureños. **Objetivo:** determinar la prevalencia de arritmias cardíacas y prolongación del intervalo QTc en pacientes hospitalizados con COVID-19 tratados con hidroxiclороquina más azitromicina en el Hospital General del Sur en Choluteca, Honduras.

Materiales y Método: se realizó monitoreo electrocardiográfico de 24 horas a 21 pacientes mayores de 18 años con COVID-19 estadio II o III que recibieron el tratamiento durante siete días. El diagnóstico se realizó mediante RT-PCR y / o con otros criterios combinados. Se analizaron el intervalo QTc, arritmias supraventriculares o ventriculares y variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Resultados: En general, el 67% de los pacientes eran hombres y el 33% presentaba comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca). Los pacientes fueron hospitalizados durante al menos 16 días. La mediana del intervalo QTc fue de 410 milisegundos, la mediana de la frecuencia cardíaca mínima de 56 latidos/minuto y la mediana de la frecuencia cardíaca máxima de 126 latidos/minuto. Cuatro pacientes (19%) presentaron arritmias ventriculares (<30 extrasístoles ventriculares en una hora, bigeminismo y racha de taquicardia ventricular monomórfica no sostenida). Todos los pacientes mostraron intervalos QTc inferiores a 490 milisegundos.

Conclusiones: La frecuencia de arritmias ventriculares durante la monitorización estuvo en los rangos más bajos en comparación con estudios similares. No se observó prolongación del intervalo QTc.

Electrocardiographic profiles from 24-hour monitoring of COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin

ABSTRACT

Introduction: Azithromycin combined with hydroxychloroquine or chloroquine has been used as treatment for SARS-CoV-2, but prolongation of QTc interval and malignant arrhythmias have been reported as adverse events. The occurrence of these abnormalities in Honduran patients is unknown. **Aim of the study:** To determine the prevalence of cardiac arrhythmias and prolongation of the QTc interval in hospitalized COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine plus azithromycin at Hospital General del Sur at Choluteca, Honduras.

Methods: 24-hour electrocardiograms were performed in 21 patients over 18 years of age with COVID-19 stage II or III receiving treatment for seven days. Diagnosis was done by RT-PCR and / or with other accepted combined criteria. Analyses were done for QTc interval, supraventricular or ventricular arrhythmias, and heart rate variability.

Results: Overall, 67% of patients were men and 33% had comorbidities (diabetes mellitus, high blood pressure and heart failure). Patients were hospitalized for at least 16 days. Median QTc interval was 410 milliseconds, median minimum heart rate 56 beats per minute, and median maximum heart rate 126 beats/minute. Four patients (19%) presented ventricular arrhythmias

(<30 premature ventricular contractions in one hour, bigeminy, and a run of non-sustained monomorphic ventricular tachycardia). All patients showed QTc intervals less than 490 milliseconds.

Conclusions: Frequency of ventricular arrhythmias during monitoring was in the lower ranges compared to similar studies. No prolongation of QTc interval was observed.

INTRODUCCIÓN

Desde el comienzo de la pandemia de COVID-19, se probaron diversos tratamientos con medicamentos aprobados para otras enfermedades. Entre estos se encontraba la cloroquina (CQ) o su derivado, hidroxi-cloroquina (H-CQ), en combinación con el antibiótico azitromicina (AZM). Inicialmente la combinación era prometedora, pero surgieron controversias dentro de la comunidad médica y científica^{1,2,3} incluido un artículo retractado⁴. Sin embargo, estudios posteriores han descartado sus beneficios^{5,6}.

Supuestamente y desde el punto de vista teórico, tanto CQ como H-CQ podrían prevenir el primer paso de la replicación viral durante la fusión celular a través de endocitosis, pero algunos informaron que en combinación con azitromicina (AZM), podría derivar en una prolongación del intervalo QTc y arritmias malignas como *Torsades de Pointes* (TDP). Esta última parece ser un evento adverso frecuente que podría causar muerte súbita⁷. Sin embargo, la presencia de estos efectos adversos de la combinación sigue siendo controvertida⁸.

Para describir los perfiles ECG de pacientes con COVID-19 tratados con terapia combinada de CQ o H-CQ y AZM, realizamos un estudio observacional transversal en el que recopilamos y analizamos datos de registros de ECG Holter de 24 horas. Para ello, seleccionamos al azar a 21 pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 que estaban recibiendo la terapia combinada en el Hospital General del Sur de Choluteca, en el sur de Honduras.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes.

Veintiuno de 85 pacientes adultos fueron seleccionados aleatoriamente al ser ingresados en la sala COVID-19 del Hospital General del Sur, ubicado en el Departamento de Choluteca, al sur de Honduras. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de arritmias, al examen físico o en el ECG basal. Debido a la falta de pruebas de RT-PCR en el país, los casos se diagnosticaron mediante criterios clínicos, de laboratorio y de imagen de tórax combinados. Tres fueron confirmados por RT-PCR y 18 con pruebas rápidas (detección de IgM). Todos tenían criterios clínicos de COVID-19 y fueron hospitalizados entre el 28 de mayo de 2020 y el 13 de junio de 2020. De estos, 10 pacientes se clasificaron en estadio II de COVID-19 (viral/inflamatorio) y 11 en estadio III (inflamatorio), según tomografía y radiografía de tórax.

Como parte del protocolo de tratamiento estándar nacional hondureño aprobado para esa fecha, todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento con 400 mg de H-CQ oral dos veces al día durante el primer día y 200 mg dos veces al día durante siete días, más AZM 500 mg al día durante

siete días. Todos los pacientes también recibieron ivermectina, metilprednisolona, enoxaparina, colchicina y el 76% (17 pacientes) recibieron tocilizumab. Los pacientes de este estudio fueron una muestra típica de la población hondureña, que está compuesta principalmente por mestizos.

Monitorización de ECG.

Los registros de ECG Holter se realizaron entre el 4° y el 8° día después de comenzar el tratamiento combinado H-CQ / AZM. Para cada paciente colocamos un ECG (electrocardiograma) Holter de 3 canales (Welch Allyn HR-300) previamente programado para registrar durante 24 horas. El dispositivo se colocó dentro de una bolsa sellada y, al retirarlo, se desinfectó con alcohol a una concentración del 70%. Se retiró el dispositivo de grabación, se descargó el registro fuera de la sala COVID-19 y se programó el dispositivo para ser utilizado en el siguiente paciente. Este procedimiento fue repetido diariamente durante 21 días por un cardiólogo (NL), asistido por el personal de enfermería y utilizando equipo de protección personal y el protocolo de bioseguridad.

Análisis de datos.

Para cada registro se analizaron las siguientes variables: intervalo QTc, variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias ventriculares según la clasificación de Lown: extrasístoles ventriculares, duplets, ictus de taquicardia ventricular no sostenida o taquicardia ventricular monomórfica y taquicardia ventricular polimórfica (TDP)⁹. Los datos se analizaron según edad, sexo, comorbilidades, ECG basal, niveles de potasio sérico, saturación de oxígeno y variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Directorio del Hospital General del Sur y cada paciente o familiar llenó un consentimiento informado. Todos los identificadores se eliminaron de la base de datos y solo los conoce el autor principal. En los pacientes con COVID-19, no se realizan ECG Holter regularmente, por lo que tener uno derivado de este estudio fue un beneficio adicional para los pacientes.

RESULTADOS

Las características de los pacientes estudiados se muestran en las *Tablas 1 y 2*. De los 21 pacientes estudiados, 14 pacientes (67%) eran hombres, la edad media fue de 46.5 años, y el 33% de presentaba comorbilidades, siendo la más frecuente: diabetes mellitus (DM) tipo 2, hipertensión arterial (HTA) e insuficiencia cardíaca (IC). Además, entre la muestra había una gran fumadora y una puérpera de 3 días. Los fármacos que más utilizaron de forma ambulatoria fueron: irbesartán, valsartán, furosemida e insulina. El treinta y ocho por ciento de los pacientes estaban en el sexto

TABLA 1.

Características demográficas y clínicas de 21 pacientes de COVID-19 en este estudio.

Variable	n	%
Sexo		
Masculino	14	67
Grupo de edad		
21-30	1	5
31-40	3	14
41-50	6	28
51-60	2	10
61-70	4	19
71-80	5	24
Comorbilidades		
Diabetes mellitus	2	10
DM+HTA	4	19
DM+HTA+IC	1	5
Puerperio	1	5
Ninguna	13	61
Estadio clínico de COVID-19		
II	11	52
III	10	48
Días de enfermedad al inicio de tratamiento		
4to	2	10
5to	3	14
6to	7	33
7mo	7	33
8vo	2	10
Estado al egreso		
Recuperado	18	85
Defunción	3	15
Hallazgos ECG al ingreso		
Normal	12	57
Taquicardia sinusal	2	10
Sin ECG	7	33
Arritmias ventriculares		
Ninguna	17	80
Extrasístoles menos de 30/hora	2	10
Extrasístoles 30 o mas/hora	0	0
Duplas	0	0
Bigeminismo	1	5
Taquicardia ventricular	1	5
QTc en ECG Holter		
< 400ms	10	48
400-499ms	11	52
>499ms	0	0

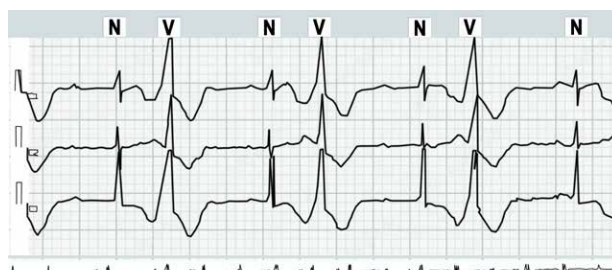


FIGURA 1.
Bigeminismo ventricular en el paciente 9 (ver tabla 2)

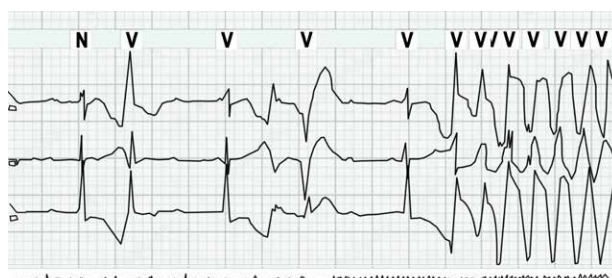


FIGURA 2.
Taquicardia ventricular sostenida en el paciente 17

día de tratamiento con H-CQ y AZM. Un paciente tenía un nivel bajo de potasio en sangre (<3.5 meq/l), mientras que el resto tenía niveles normales. Se encontraron concentraciones elevadas de proteína C reactiva en el 100% de los casos, de los cuales ocho pacientes (36%) tenían un rango de 61-80 mg / dl. Todos los pacientes tenían <2 puntos en la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment); 10 pacientes (48%) tenían una saturación de AO₂ <90%; 14 pacientes (67%) tenían ECG basal al ingreso y ninguno tenía anomalías o arritmias del QTc. En el 52% de las grabaciones Holter, el intervalo QTc se mantuvo entre rangos normales (400-490 milisegundos).

Los pacientes que presentaron algún tipo de arritmia (19%) se enumeran en la tabla 3. En total, 17 pacientes (81%) no presentaron arritmia ventricular en 24 horas y dos pacientes (10%) tuvieron <30 extrasístoles en una hora (Lown clase I). Un paciente tenía duplas (Figura 1) y un paciente desarrolló taquicardia ventricular monomórfica no sostenida (Figura 2). Se retiró la H-CQ y la AZM inmediatamente después de estos resultados.

Las frecuencias cardíacas de los 21 pacientes se muestran en la Figura 3. La variabilidad media mínima de la frecuencia cardíaca fue de 232 ms a las 09:00 am y la media máxima fue de 812 ms a las 07:40 am. La mediana de la frecuencia cardíaca mínima fue de 56 lpm y la mediana de la frecuencia cardíaca máxima fue de 124 lpm. No se encontraron cambios en la duración del QTc en relación con el ciclo circadiano y la frecuencia cardíaca. Los valores de QTc medio y R-R máximo y mínimo se muestran en la Figura 4.

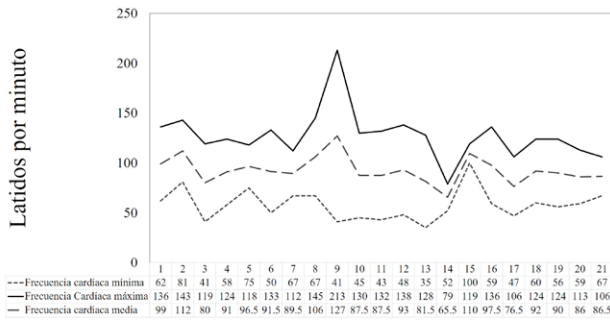


FIGURA 3. Frecuencia cardíaca mínima, máxima y promedio en 21 pacientes monitorizados por 24 horas.

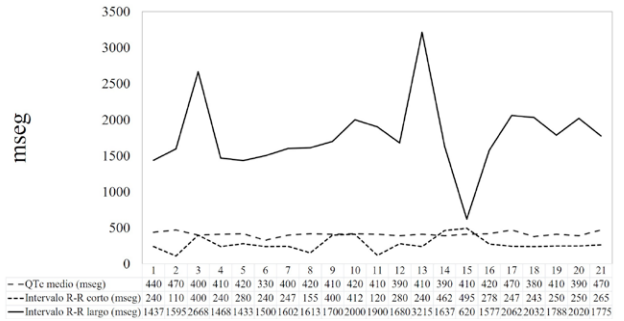


FIGURA 4. Promedios de intervalos R-R largos y cortos y del intervalo QTc en 21 pacientes.

TABLA 2 Características demográficas, ECG y clínicas relevantes de 21 pacientes COVID-19 tratados con H-CQ + AZM

NP	S	E	EC	DTx	Rmi	Rma	Rme	QTc	R-Rs	R-RI	Comorbilidades	Otros tratamientos
1	M	70	II	6	62	136	99	440	240	1437	Ninguna	Dexametasona, colchicina, enoxaparina, ivermectina, tocilizumab, oxígeno de alto flujo.
2	F	37	II	7	81	143	112	470	110	1595	Ninguna	Dexametasona, colchicina, enoxaparina, acetaminofén, ivermectina, tocilizumab, oxígeno de alto flujo.
3	M	72	III	5	41	119	80	400	400	2668	Ninguna	Dexametasona, colchicina, enoxaparina, acetaminofén, ivermectina, tocilizumab, ceftriaxona, oxígeno de alto flujo
4	M	66	III	6	58	124	91	410	240	1468	DM, HTA	Dexametasona, colchicina, ivermectina, acetaminofén, tocilizumab, piperacilina + tazobactam, plasma convaleciente, insulina, irbesartan, furosemida, oxígeno de alto flujo
5	M	40	II	6	75	118	96.5	420	280	1433	Ninguna	Dexametasona, colchicina, tocilizumab, acetaminofén, ivermectina, ceftriaxona, oxígeno de alto flujo
6	M	50	III	5	50	133	91.5	330	240	1500	Ninguna	Dexametasona, colchicina, tocilizumab, acetaminofén, ivermectina, oxígeno de alto flujo
7	F	70	II	8	67	112	89.5	400	247	1602	DM, HTA	Dexametasona, colchicina, ivermectina, tocilizumab, ceftriaxona, furosemida, insulina, oxígeno de alto flujo,
8	M	72	III	7	67	145	106	420	155	1613	DM	Metilprednisolona, colchicina, ivermectina, acetaminofén, insulina, oxígeno de alto flujo
9	M	43	III	5	41	213	127	410	400	1700	Ninguna	Metilprednisolona, colchicina, ivermectina, tocilizumab, acetaminofén, oxígeno de alto flujo
10	F	48	II	6	45	130	87.5	420	412	2000	DM	Metilprednisolona, colchicina, ivermectina, tocilizumab, acetaminofén, insulina. oxígeno de alto flujo
11	M	43	III	7	43	132	87.5	410	120	1900	Ninguna	M, colchicina, ivermectina, tocilizumab, acetaminofén,
12	F	45	II	7	48	138	93	390	280	1680	Ninguna	Metilprednisolona, colchicina, ivermectina, acetaminofén, oxígeno de alto flujo
13	M	51	II	7	35	128	81.5	410	240	3215	Ninguna	Metilprednisolona, colchicina, ivermectina, acetaminofén, mascarilla de oxígeno
14	M	65	III	4	52	79	65.5	390	462	1637	Ninguna	Dexametasona, colchicina, ivermectina, acetaminofén, tocilizumab, ceftriaxona, oxígeno de alto flujo
15	M	33	III	7	100	119	109.5	410	495	620	Ninguna	Dexametasona, colchicina, ivermectina, acetaminofén, enoxaparina, oxígeno de alto flujo
16	F	57	II	6	59	136	97.5	420	278	1577	Ninguna	Metilprednisolona, colchicina, ivermectin, acetaminofén
17	M	71	III	4	47	106	76.5	470	247	2062	DM, HTA, IC	Metilprednisolona, colchicina, ivermectina, tocilizumab, piperacilina + tazobactam, valsartán, sacubitril, furosemida, insulina, oxígeno de alto flujo
18	M	75	III	6	60	124	92	380	243	2032	DM, HTA	Metilprednisolona, colchicina, acetaminofén, enoxaparina, ceftriaxona, tocilizumab, insulina, irbesartan,
19	F	21	II	6	56	124	90	410	250	1788	Puerperio	Metilprednisolona, colchicina, ivermectina, enoxaparina, mascarilla de oxígeno
20	M	45	II	7	59	113	86	390	250	2020	Ninguna	Metilprednisolona, colchicina, ivermectina, tocilizumab, ceftriaxona, oxígeno de alto flujo.
21	F	75	II	8	67	106	86.5	470	265	1775	DM, HTA	Metilprednisolona, colchicina, ivermectina, tocilizumab, acetaminofén, insulina, enalapril, oxígeno de alto flujo

NP: Número de paciente; S: Sexo (M=masculino, F=femenino); E: Edad; EC: Estadio de COVID-19; DTx: Día de tratamiento al momento del monitoreo; Rmi: Frecuencia cardíaca mínima; Rma: Frecuencia cardíaca máxima; Rme: Frecuencia cardíaca media; QTc: Intervalo QTc: (media); R-Rs: Intervalo R-R interval (corto); R-RI: intervalo RR (largo)

TABLA 3

Características demográficas, ECG y clínicas relevantes de 21 pacientes COVID-19 tratados con H-CQ + AZM

NP	E	S	Comorbilidad	Arritmias	ECG al ingreso	EC	Resultado
4	66	M	DM, HTA	Extrasístoles*	Normal	III	Murió
7	70	F	DM, HTA	Extrasístoles*	Taquicardia sinusal	II	Recuperado
9	43	M	Ninguna	Normal	Normal	III	Murió
11	43	M	Ninguna	Bigeminismo ventricular	Normal	III	Recuperado
17	71	M	DM, HTA, IC	Taquicardia ventricular	Taquicardia sinusal	III	Murió

NP: Número de paciente; E: Edad; S: Sexo; EC: Estadio de COVID-19. *: <30/hora; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión Arterial; IC: insuficiencia cardíaca.

Durante el seguimiento, tres pacientes (14%) fallecieron durante la hospitalización, dos de ellos eran diabéticos que presentaban arritmias ventriculares en la monitorización Holter. Un paciente no presentó alteraciones electrocardiográficas y se consideró que cumplía criterios de muerte súbita.

DISCUSIÓN

Actualmente, es difícil evaluar la actividad eléctrica cardíaca de los pacientes con COVID-19, debido al alto riesgo de contagio por exposición a pequeñas gotas que se inhalan o que ingresan por la boca y ojos, o por contacto con superficies contaminadas. En este contexto, la FDA recomienda el uso de dispositivos distintos del electrocardiógrafo, que se conectan de forma remota para la monitorización del ECG (por ejemplo, Kardia Mobile 6L, AliveCor Inc., EE.UU) para la detección de fibrilación auricular y para el registro del intervalo QT^{10,11,12,13}.

En Honduras, es aún más difícil para los pacientes tener un ECG al ingreso o durante la hospitalización, por lo que los criterios clínicos guían gran parte de las decisiones, especialmente cuando las tasas de prueba de COVID-19 son bajas (menos del 3% de la población). En este estudio, el porcentaje de pacientes con ECG basal fue mayor de lo habitual.

La CQ y la H-CQ se encuentran entre los fármacos que prolongan el QTc de forma definida, es decir, existe un alto riesgo de arritmias¹⁴, sobre todo cuando se administran simultáneamente con otros fármacos que prolongan este intervalo. En estudios recientes, se encontró una prolongación del intervalo QTc en alta proporción en pacientes tratados con H-CQ^{15,16,17}. Aquí, encontramos que no hubo prolongación del intervalo QTc en el registro Holter de 24 horas. Durante mucho tiempo, la CQ y su derivado se han utilizado de forma rutinaria para el tratamiento de la infección por *Plasmodium vivax* / *falciparum*. Esta infección ha sido endémica en el sur de Honduras, especialmente en Choluteca¹⁸. Además, en Honduras, estos dos medicamentos se prescriben con frecuencia para el tratamiento de la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico^{19,20}, donde las arritmias ventriculares están poco documentadas. No está claro si eso se relaciona con la falta de seguimiento del ECG.

En este momento, continúa la discusión sobre el uso del HCQ/AZM en pacientes con COVID-19 debido al riesgo de arritmias ventriculares malignas descrito por la escala de riesgo del *American College of Cardiology*²¹. Esta escala considera factores como edad, sexo, niveles de potasio, infartos de miocardio previos, insuficiencia cardíaca, diuréticos, QTc>480 mseg, y dos fármacos que prolongan el QTc. Si la puntuación es inferior a seis puntos se clasifica como riesgo mínimo de arritmias, de 7-11, riesgo moderado y mayor de 12 riesgo alto. Encontramos que el 100% de nuestros pacientes tenían <6 puntos de esta puntuación, es decir, estaban en la escala de riesgo leve. La asociación de la prolongación del intervalo QTc con la combinación de ambos fármacos es imperfecta y compleja, por lo que siempre se debe tener precaución^{22,23,24}. En nuestro estudio, la prolongación del intervalo QTc no fue un evento adverso.

Otro predictor de eventos de muerte súbita por arritmias es la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que también se relaciona con la prolongación del intervalo QTc, y se observa principalmente durante las horas de la mañana²⁵. En nuestros pacientes, el mayor valor promedio de la variabilidad en la frecuencia cardíaca se registró durante la mañana (812 mseg a las 07:40 am); sin embargo, no observamos correlación con el intervalo QTc.

Lo más probable es que las arritmias en los pacientes con COVID-19 sean multifactoriales, debido a una plétora de factores que incluyen daño miocárdico directo (miocarditis), hipoxia, hipotensión, inflamación, regulación a la baja de los receptores ACE2, la existencia de comorbilidades, isquemia miocárdica e intervención farmacológica entre otros^{26,27}. En distintos estudios, la presencia de eventos adversos por la combinación H-CQ/AZM varió del 15.4 al 53.6%. No obstante no haber encontrado, en la población estudiada, prolongación del intervalo QTc ni arritmias malignas, claramente asociadas con la combinación durante la monitorización ECG de 24 horas, dicho tratamiento debe utilizarse con precaución, y se sugiere la monitorización ECG en pacientes con factores de riesgo asociados (DM2, infarto de miocardio previo, insuficiencia cardíaca u otros fármacos que prolongan el QTc). No se puede excluir la contribución de la combinación terapéutica de H-CQ/AZM con las arritmias en la población estudiada.

Limitaciones.

Como estudio observacional, se espera la presencia de factores de confusión que podrían llevar a conclusiones erróneas sobre la etiología de las arritmias ventriculares en nuestra muestra. La monitorización de un grupo de control de pacientes con COVID-19 a los que no se les administró H-HCQ/AZM hubiera sido sin dudas lo ideal. Sin embargo, eso no fue posible porque la combinación era parte del protocolo nacional hondureño en el momento del estudio. Las pruebas de RT-PCR para el virus del SARS-CoV-2 no estaban disponibles para todos los pacientes. Cuando este fue el caso, el diagnóstico se realizó con una combinación de resultados positivos de pruebas rápidas, criterios clínicos y radiológicos. Además, el ECG basal no estuvo disponible para algunos de los pacientes. El tamaño de la muestra fue relativamente pequeño debido a limitaciones en la disponibilidad de personal.

CONCLUSIONES

En pacientes con COVID-19 tratados con H-CQ más AZM, no se detectaron cambios en la duración del intervalo QTc. La frecuencia de arritmias observadas en esta población fue baja en comparación con otros estudios. Deberá estudiarse más a fondo si la etiología de las arritmias es multifactorial o está relacionada con la combinación de fármacos. Los estudios clínicos sobre los efectos secundarios de los fármacos terapéuticos solos o combinados deben realizarse en poblaciones diversas, ya que diferentes antecedentes genéticos podrían afectar los resultados.

BIBLIOGRAFIA

- Lagier JC, Million M, Gautret P, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/AZM and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* **2020**; 36: 101791
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* **2020**; 56 (1): 105949.
- Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19. *BMJ.* **2020**; 369: m1432.
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* S0140-6736 (20) 31180-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
- Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* **2021**; 27 (1): 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA.* **2020**; 323: 2493-2502.
- Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, et al. QT interval prolongation and torsade De pointes in patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm* **2020**; 17: 1425-33.
- Prodromos CC, Rumschlag T, Perchyk T. Hydroxychloroquine is protective to the heart, not Harmful: A systematic review. *New Microbes and New Infect.* **2020**; 37: 100747.
- Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* **1971**; 44: 130-42.
- Torres-González N, Álvarez-Acosta L, Iriarte-Plasencia A, et al. Control electrocardiográfico del intervalo QT mediante dispositivo portátil en pacientes ingresados por COVID-19. Propuesta de protocolo. *Rev Esp Cardiol* **2020**; 73: 771-73.
- Kemal Batur M, Aksöyek S, Oto A, et al. Circadian variations of QTc dispersion: is it a clue to morning increase of sudden cardiac death? *Clin Cardiol* **1999**; 22: 103-106.
- Chang D, Saleh M, Gabriels J, et al. Inpatient use of ambulatory telemetry monitors for COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and/or azithromycin. *J Am Coll Cardiol* **2020**; 75: 2992-93.
- Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit T. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2020**; 9 (3): 215-21.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* **2020**; 75: 2352-71.
- Saleh M, Gabriels J, Chang D, et al. The effect of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin on the corrected qt interval in patients with SARS-CoV-2 infection. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* **2020**; 13: e008662
- Mazzanti A, Briani M, Kukavica D, et al. Association of Hydroxychloroquine with QTc Interval in Patients with COVID-19. *Circulation* **2020**; 142: 513-15.
- Gérard A, Romani S, Fresse A, et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapies* **2020**; 75: 371-79.
- Nguyen-Dinh P, Hobbs JH, Campbell CC. Assessment of chloroquine sensitivity of *Plasmodium falciparum* in Choluteca, Honduras. *Bull World Health Organ.* **1981**; 59: 641-46.
- Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Ped Rheum.* **2009**; 7: 1-9.
- Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* **2012**; 42: 145-53.
- Simpson TF, Kovacs RJ. Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19, *Cardiology Magazine (ACC)*. [en línea]. 29 de marzo de 2020. Disponible en <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>.
- Hooks M, Bart B, Vardeny O et al. Effects of hydroxychloroquine treatment on QT interval. *Heart rhythm* **2020**; 17: 1930-35.
- Lee TC, MacKenzie LJ, McDonald EG, Tong SY. An observational cohort study of hydroxychloroquine and azithromycin for COVID-19: (Can't Get No) Satisfaction. *Int J Infect Dis.* **2020**; 98: 216-217.
- Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patient treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol* **2020**; 316: 280-84.
- Ferber G, Wang D, Täubel J. Concentration-effect modeling based on change from baseline to assess the prolonging effect of drugs on QTc together with an estimate of the circadian time course. *J Clin Pharmacol* **2014**; 54: 1400-1406.
- Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* **2020**; 31: 1003-1008.
- Dherange P, Lang J, Qian P, et al. Arrhythmias and COVID-19: A review. *JACC. Clin Electrophysiol* **2020**; 6: 1193-1204.