

Prolongación del intervalo QT por fármacos utilizados en el tratamiento de la COVID-19

QT Interval Prolongation by Drugs Used in the Treatment of COVID-19

Lislaura del Carmen Fernández Padrón¹  , Pedro Miguel Milián Vázquez¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cienfuegos . Cuba.

 Autor para la correspondencia: lislaurafernandezpadron@gmail.com

 **Citar como:** Fernández Padrón LC, Milián Vázquez PM. Prolongación del intervalo QT por fármacos utilizados en el tratamiento de la COVID-19. Inmedsur [Internet]. 2022 [citado fecha de acceso];5(3): e131. Disponible en: <http://www.inmedsur.cfg.sld.cu/index.php/inmedsur/article/view/131>

RESUMEN

La prolongación del intervalo QT es un factor de riesgo relacionado con algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la COVID-19, por el riesgo que entraña para la salud se impone una revisión frecuente de los referentes teóricos acerca de este tema. Se realizó una indagación en Internet mediante buscadores especializados en medicina en idioma inglés y español, así como en varias bases de datos. Se realizó un análisis documental. Se analizaron 21 fuentes documentales con un 90,5 % de actualización. Como resultado se identificó que medicamentos como la cloroquina, la hidroxiclороquina, la azitromicina, el lopinavir y el ritonavir prolongan el intervalo QT, además, se describieron los factores de riesgo de su aparición y las recomendaciones para su prevención. La prolongación del intervalo QT reflejada en el electrocardiograma es un efecto adverso de varios fármacos contra la COVID-19 por lo que se deben tener presentes las recomendaciones basadas en evidencias científicas para minimizar esta situación adversa.

Palabras clave: COVID-19; Torsade de Pointes; Intervalo QT; Fármacos; Factores de riesgo; efectos adversos.

ABSTRACT

QT prolongation is a risk factor related to some drugs used in the treatment of COVID-19. Because the health risk it's imposed a frequent revision of theoretical references about the prolongation of the QT interval by drugs used against COVID-19. An internet search was carried out using specialized medical search engines in English and Spanish, as well as some databases. The documentary analysis was used. 21 bibliographic references were used with a 90,5 % update. As results, it was identified that chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir and ritonavir prolong the QT interval, the risk factors for its appearance and the recommendations for its prevention were described. The electrocardiogram prolongation of the QT interval is an adverse effect of several drugs against COVID-19 and that recommendations based on scientific evidence should be taken into account to minimize this adverse situation.

Keywords: COVID -19; Torsade de pointes; QT interval; Drugs; Risk factors; Adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 constituye un problema de Salud Pública por su repercusión en la población y en los servicios médicos. Se considera 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 dirigidas a la prevención, mejora o cura de los efectos de la enfermedad.¹ Algunos de los medicamentos utilizados en la contemporaneidad para el tratamiento de pacientes con COVID-19 han sido aprobados desde hace muchos años para enfermedades como la malaria, el lupus y otras infecciones virales.²

Múltiples estudios muestran la relación existente entre las arritmias ventriculares con los fármacos empleados en el tratamiento de la COVID-19. El síndrome de QT largo es una alteración de la actividad eléctrica del corazón que se caracteriza por una prolongación del intervalo QT, que es un parámetro electrocardiográfico que mide la cantidad de tiempo requerido para la despolarización y repolarización ventricular, desde el inicio del complejo QrS hasta el final de la onda T.³

La frecuencia del síndrome de QT largo es por ahora desconocida. En Estados Unidos ocurren 300 000 muertes súbitas de origen cardíaco, de las que se estima que al menos el 5 % se deben a *torsade de pointes* o torsión de puntas (TdP) (por sus siglas en francés). La prolongación del intervalo QT es un factor de riesgo para muerte súbita cardíaca independientemente de la edad del paciente, antecedentes de infarto de miocardio, frecuencia cardíaca y antecedentes de abuso de drogas.

Los fármacos son una causa frecuente de prolongación del intervalo QT y la lista de los que pueden causar esta situación es amplia y está en continuo crecimiento. Los antiarrítmicos se han relacionado con frecuencia a este efecto adverso, pero también lo pueden causar algunos antipsicóticos, anti-depresivos, antibióticos, antivirales, antimicóticos y antieméticos, entre otros.^{2,3}

La incidencia de TdP inducida por fármacos es baja, sin embargo, puede verse incrementada por la combinación de la prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT y la presencia de determinados factores predisponentes en el paciente.^{2,3}

La capacidad de un medicamento de prolongar el intervalo QT se mide para evaluar el riesgo que este tiene de producir TdP, aunque no está bien establecida la correlación.³ A lo largo de los años, la capacidad de prolongar el intervalo QT ha sido motivo de retirada de medicamentos del mercado porque su utilización implicaba mayor riesgo que beneficio.³

El riesgo de arritmias, principalmente de TdP, ha preocupado a la comunidad científica, sobre todo en el caso de asociaciones de fármacos que tiene el potencial de incrementar el QT, como ocurre con algunos de los empleados en el tratamiento de la COVID-19. Aunque solo una pequeña proporción de pacientes con prolongación de QT sufre TdP, la prolongación de QT en relación con un fármaco se asocia con un aumento de la mortalidad arritmica y no arritmica y, por lo tanto, sigue siendo el control una medida necesaria de los potenciales efectos adversos relativos a esta asociación.⁴ Este tema es de particular atención en la COVID-19 debido a la necesidad de identificar tratamientos cada vez más efectivos y seguros, sobre todo porque la mayoría de las terapias que se utilizan se basan en combinaciones de medicamentos, de modo que el beneficio de la acción terapéutica supere los posibles riesgos que puedan generar sus usos.

Además, los resultados que emerjan de los análisis de las publicaciones relacionadas con la prolongación del intervalo QT en relación con el tratamiento de esta enfermedad, constituirán herramientas para la preparación de estudiantes y profesionales de la salud durante el tratamiento exitoso de este flagelo que afecta a la humanidad. Por esta razón resulta necesario analizar los referentes teóricos publicados acerca de este tema, además, determinar los medicamentos usados en el tratamiento de la COVID-19 que causan prolongación del intervalo QT, así como, identificar los factores de riesgo y recomendaciones útiles para su prevención.

DESARROLLO

Desde la aparición de la COVID-19 en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre del 2019, ha constituido una fuerte preocupación para la comunidad científica internacional, no solo por su rápida propagación sino por su letalidad y por las secuelas que propina a los pacientes que se recuperan. Esta enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, se ha diseminado rápidamente por todo el mundo, hasta el punto de que el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote podría definirse como pandemia.¹

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 la COVID-19. Entre estos se incluyen los agentes antivirales: lopinavir/ritonavir, remdesivir e interferones, los antibacterianos como la azitromicina, los inmunosupresores e inmunomoduladores como el tocilizumab, o la cloroquina/hidroxicloroquina.^{1,5}

Hasta la fecha, no existe evidencia contundente que permita establecer una estrategia farmacológica como primera línea de tratamiento. La mayoría de los esquemas terapéuticos en el tratamiento de la COVID-19 incluyen la combinación de diversos fármacos. (6) Se conoce que los protocolos de tratamiento utilizados para la COVID-19 son causa de prolongación del intervalo QT y a su vez de arritmias ventriculares, por lo que siempre debe estimarse el riesgo/beneficio del tratamiento y lo más importante es individualizarlo.⁵

El intervalo QT es la porción del electrocardiograma (ECG) comprendida entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T, representando la despolarización y repolarización ventricular. La actividad eléctrica del corazón está mediada por canales que regulan el flujo de iones hacia dentro y fuera de las células cardíacas. Así, el flujo hacia el interior de iones positivos, sodio y calcio, da lugar a la despolarización, mientras que, cuando este flujo de entrada es superado por el flujo hacia el exterior de iones potasio, también con carga positiva se produce la repolarización del miocardio. Un mal funcionamiento de los canales de iones, por salida inadecuada de potasio o entrada excesiva de sodio, produce un exceso intracelular de iones positivos que prolonga la repolarización ventricular, con el resultado de la prolongación del intervalo QT.^{5,6,7,8,9,10}

La duración del intervalo QT depende de la frecuencia cardíaca, edad y sexo. Su prolongación puede ser el origen de TdP que se manifiesta como síncope, mareos o palpitaciones; y, aunque suele resolverse espontáneamente, puede desencadenar una fibrilación ventricular y muerte súbita.^{5,6,7,8,9,10} Aunque la medición del intervalo QT mediante el ECG no determina con exactitud el riesgo arritmogénico de los fármacos, en general, existe una relación cualitativa entre la prolongación del intervalo QT y el riesgo de TdP. Para estandarizar su medición se han realizado numerosos esfuerzos de forma que pueda establecerse, con cierta aproximación, si se está más allá de los límites normales a partir de los que resulta esperable la aparición de arritmias ventriculares.^{5,6,7,8,9,10}

Se han elaborado varias fórmulas (Rautaharju, Bazett, Framingham, Friderica, Call) para hallar el llamado QT corregido (QTc), que teóricamente es menos dependiente de la frecuencia cardíaca y sobre el que se basan las decisiones diagnósticas. Muchos electrocardiógrafos hacen mediciones de los segmentos y ondas del electrocardiograma (ECG), y algunos incluso ofrecen el QT y el QTc. El valor del QTc se considera: normal, de 400 a 440 ms; límite, de 430 a 450 ms en varones y de 451 a 470 ms en mujeres; y, elevado, cuando es superior a 450 ms en varones y a 470 ms en mujeres.^{5,6,7,8,9,10}

El intervalo QT puede ser prolongado por múltiples medicamentos que generan directa o indirectamente inhibición de los canales iónicos de potasio (I). La inhibición de estos canales traerá consigo una prolongación anormal de la fase 3 del potencial de acción, lo que se traduce electrocardiográficamente como alteraciones de la onda T o aparición de la onda U.⁵ La prolongación de la fase 3 puede conllevar a pos-despolarizaciones tempranas, debido a la activación de canales de calcio que permiten su ingreso en la célula; esto último es lo que genera arritmias ventriculares, fundamentalmente la torsión de puntas.⁵

Varios autores coinciden en la existencia de factores de riesgo que contribuyen a la prolongación del QT, por lo que se deben tener en cuenta siempre que se les indique tratamientos contra la COVID-19. Se conoce que la prolongación del QT es más frecuente en el sexo femenino. El grupo etario más propenso es el de los pacientes mayores de 65 años de edad y constituye otro factor de riesgo el uso concomitante de otros fármacos que prolonguen el QT, la bradicardia y las enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda y cardioversión reciente de fibrilación auricular.^{5,6}

En casos de hipotiroidismo y en el síndrome del QT largo congénito o basal se debe tener sumo cuidado al tratar a los pacientes con los fármacos que proporcionan dicho efecto, que incluyen, además, la insuficiencia renal y hepática. Adicionalmente, se debe evitar de manera general, condiciones de hipopotasemia e hipomagnesemia, así como trastornos endocrinos, metabólicos y nutricionales.^{5,6,7,8,9,10}

En el caso de la COVID-19, es importante considerar que entre los factores de riesgo que podrían predisponer a arritmias están la injuria miocárdica producida por mecanismo directos o indirectos mediados por la respuesta inmune frente al virus. Datos de series de pacientes con COVID-19 en

Wuhan, China, han reportado injuria cardíaca, elevación de los biomarcadores de injuria cardíaca por encima del límite de referencia superior del percentil 99, entre el 7 % y el 23 % de los pacientes.^{8,9,10}

Registros recientes han confirmado que el tratamiento con hidroxiclороquina, en monoterapia o combinada con azitromicina, se asocia con una prolongación significativa del intervalo QT en estos pacientes⁶, sin embargo, salvo algunos casos comunicados, no está clara su asociación con la mortalidad de causa arritmica y algunos estudios apuntan un efecto neto neutro en la mortalidad hospitalaria en el tratamiento de la neumonía por COVID-19, lo que hace más necesarios los estudios sobre el riesgo arritmogénico de los tratamientos empleados.⁷

Se ha demostrado que la hidroxiclороquina y la cloroquina tienen actividad *in vitro* contra el virus. La primera, más potente en la inhibición de SARS-CoV-2. Adicionalmente, estudios *in vivo* han mostrado resultados clínicos favorables y cura virológica, sin embargo, la evidencia disponible no ha logrado disminuir aún la incertidumbre sobre los beneficios potenciales de esta terapia, como por ejemplo la mortalidad y el tiempo en la resolución de los síntomas.⁸

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 empleada como inhibidor del crecimiento del SARS-CoV-2 *in vitro*. La hidroxiclороquina es un análogo de cloroquina con menos intolerancia gástrica y menos preocupaciones por interacciones medicamentosas.⁹

La prolongación del intervalo QT con cloroquina/hidroxiclороquina se relaciona con alteraciones de los canales iónicos de potasio (If) y las corrientes de iones de calcio (IcaL). En algunos pacientes se ha demostrado inhibición del canal de potasio KCNH2, codificado en el gen HERG4, mutación genética que también se observa en el síndrome de QT largo tipo 2. Existen casos subclínicos de QT largo, 10 % según algunas series, en los que la utilización de estos fármacos podría desenmascarar un QT largo grave.³

La muerte por causa cardiovascular es temida con estos fármacos y por ello el manejo debe ser muy cuidadoso, a pesar de que el riesgo de presentar arritmias asociadas a la prolongación del QT y TdP se encuentra entre las reacciones adversas menos frecuentes para este medicamento.⁶ Du-

rante la infección por COVID-19, el riesgo de QT-prolongado puede ser ampliado por fenómenos concomitantes de otras drogas que prolonguen el QTc y/o desequilibrios electrolíticos como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. Otra preocupación con la utilización de la cloroquina/hidroxiclороquina es el acontecimiento potencial de perturbaciones de conducción como distintos grados de bloqueos auriculoventriculares, aunque estos sean raros y parezcan estar relacionados con el tratamiento a largo plazo.¹⁰

El estudio más grande y detallado de los efectos de la cloroquina en el intervalo QT fue un estudio que comparó la cloroquina y un nuevo compuesto de aminoquinolina AQ-13. Cuatro horas después de recibir 600 mg de cloroquina, los voluntarios adultos tuvieron una prolongación media de 16 ms, IC 95 % 9–23, del intervalo QT corregido de Bazett. Después de la segunda dosis de 600 mg, la prolongación media fue de 12 ms, 18–38. Como con muchas drogas, los efectos en el intervalo QT fueron mayores en las mujeres. Los organismos de control advierten con respecto al uso combinado con otros medicamentos que potencialmente podría incrementar el intervalo QT y la necesidad de determinar el riesgo-beneficio de manera individual.⁴

La *Food and Drug Administration* (FDA) (por sus siglas en inglés) advierte que no se debe utilizar la hidroxiclороquina o la cloroquina para el tratamiento de la COVID-19 fuera del entorno hospitalario o de un ensayo clínico debido al riesgo de problemas con el ritmo cardíaco. Esta recomendación no afecta los usos aprobados por la FDA para la malaria, el lupus y la artritis reumatoide.¹¹

La azitromicina es un macrólido de amplio espectro muy útil no solo por sus propiedades bactericidas, sino también inmunomoduladoras, en diversos tipos de infecciones. Entre sus efectos adversos se destacan los gastrointestinales, toxicidad hepática y prolongación del intervalo QT.¹¹ Un estudio demostró que la azitromicina era un factor de riesgo para la prolongación severa del QT, definida como mayor o igual de 500 ms, con una *odds ratio* de 1,43, fundamentalmente, en adultos mayores.¹²

Se valora que este medicamento actúa sobre la corriente rápida de sodio y también sobre la corriente L de calcio, según estudios en animales de experimentación y preparados celulares humanos.^{11,12} Este fármaco ha sido aconsejado por presentar actividad antiviral *in vitro* y es eficaz para el tratamiento de la neumonía bacteriana. En una serie francesa, 6

pacientes fueron tratados con azitromicina e hidroxiquina y se mostraron reducciones adicionales de carga viral detectable. Se conoce que la azitromicina tiene un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y puede provocar TdP 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 electrocardiograma.¹³

La FDA advierte el riesgo de arritmias potencialmente fatales relacionadas con el uso de azitromicina, en sujetos con riesgo de eventos cardiovasculares en esquemas de 5 días. Los estudios epidemiológicos estiman 47 muertes cardiovasculares presumiblemente por arritmias por cada millón de esquemas completos de tratamientos utilizando azitromicina, aunque estudios recientes sugieren que esto puede estar sobreestimado.¹⁴

Existen datos limitados que evalúan la seguridad de la terapia combinada, hidroxiquina/cloroquina con azitromicina, sin embargo, los estudios *in vivo* no han mostrado efectos arrítmicos sinérgicos de azitromicina con o sin cloroquina. Dada la ausencia de evidencia clínica con respecto a esta sinergia se recomienda cautela y no utilizar esta estrategia como primera línea de tratamiento. Además de debe considerar la necesidad de un entorno hospitalario con un seguimiento electrocardiográfico estrecho y dentro de protocolos de investigación clínica. En caso de que se administre fuera de un entorno de investigación se debe incorporar el consentimiento informado donde se establezca claramente los beneficios y potenciales riesgos de esta combinación.¹⁵

Un ensayo clínico realizado en pacientes con COVID-19, en el que se empleó hidroxiquina y azitromicina, basados en sus propiedades inmunomoduladoras demostradas previamente en estudios *in vitro*, encontró que la asociación hidroxiquina-azitromicina era útil para disminuir la carga viral en pacientes con COVID-19, por lo tanto, el empleo de estos fármacos se consideró una alternativa razonable para el manejo de esta enfermedad. Adicionalmente, un estudio clínico prospectivo no aleatorizado de baja calidad metodológica, mostró resultados favorables en pacientes que recibieron azitromicina en asociación a hidroxiquina.⁵ A pesar de la ausencia de pruebas concluyentes que respalden esta asociación algunos centros lo han utilizado de forma sistemática. Dado que la azitromicina también puede prolongar el intervalo QT, existe incertidumbre respecto a la incidencia de arritmias ventriculares relacionadas a la asociación de estos fármacos.¹⁶

La cloroquina y la hidroxiquina se encuentran en la lista de medicamentos del grupo A, que son los que producen QT largo y *torsade de pointes* y la azitromicina está en el grupo B, con informes aislados de *torsades* y prolongación menos importante del QT corregido, al compararla con eritromicina o claritromicina, a pesar que existen evidencias de muerte súbita en algunas publicaciones; estos episodios están asociados a factores como: la edad, el sexo y las alteraciones del medio interno.¹¹

En un estudio multicéntrico y retrospectivo con 1438 pacientes hospitalizados, el tratamiento con hidroxiquina, azitromicina o la combinación de ambos no se asoció a mejoría en la mortalidad hospitalaria. Por tanto, es necesario generar más evidencia al respecto, mucho más si se tiene en cuenta que tanto la hidroxiquina como la azitromicina se asocian con la prolongación del intervalo QT.^{17,18}

Si bien el riesgo de prolongar el QT tras el uso de estos medicamentos es bajo, alrededor del 1 %, el número de pacientes con COVID-19 se eleva día a día. Hasta la fecha de esta revisión, la cifra mundial de casos superaba los 400,000, si todos ellos recibieran estos medicamentos, se esperaría que al menos 4,000 pacientes prolonguen el QT.¹⁹

Otro de los grupos utilizados en el tratamiento de la enfermedad son los antivirales. Uno de los tratamientos propuestos es la combinación lopinavir/ritonavir, que en el 2003, durante el brote de coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-1), demostró actividad inhibitoria *in vitro* contra ese virus, sin embargo, recientemente el estudio LOTUS, diseñado para evaluar la eficacia de lopinavir/ritonavir en COVID-19, no encontró diferencias significativas en la mortalidad o mejoría clínica respecto de placebo, pero sí se informaron eventos adversos con más frecuencia en el grupo que recibió tratamiento.²⁰

Estos fármacos tienen efectos adversos e interacciones farmacológicas, uno de los más reconocido es la prolongación del intervalo PR, que podría llegar incluso a bloqueo auriculoventricular de tercer grado y del intervalo QT, que puede ocasionar torsión de puntas. Estas alteraciones de la conducción auriculoventricular y la prolongación del QT son más frecuentes en pacientes con alteraciones de la conducción de base y que toman otros fármacos que prolongan el QT.^{5,20}

Por último, debido a que el lopinavir y el ritonavir inhiben la enzima del citocromo CYP3A4, pueden incrementar los

efectos adversos de otros medicamentos, como por ejemplo los anticoagulantes orales rivaroxabán y apixabán, así como del antiagregante plaquetario ticagrelor.⁵

Otro fármaco antiviral como el remdesivir también se encuentra en estudio y parece tener un mejor perfil de seguridad y menor cantidad de interacciones farmacológicas. Es un profármaco, perteneciente al grupo de análogos de los nucleótidos, que se metaboliza intracelularmente en un análogo de adenosina trifosfato que inhibe las ARN polimerasas víricas. Presenta amplia actividad contra virus de la familia de los filovirus como el virus Ébola y virus de Marburg, coronavirus como el SARS-CoV-1 y MERS-CoV y paramixovirus como el virus respiratorio sincitial, entre otros.¹⁹

El remdesivir se ha evaluado también como profilaxis en modelos animales ante la infección por MERS y SARS. Este presenta menos interacciones que otros antivíricos, con un perfil de seguridad probado en estudios en fase 1 en más de 500 pacientes con infección por virus Ébola. Fue aprobado su uso en pacientes con COVID-19 hospitalizados con enfermedad grave.¹⁹

No todos los pacientes hacen prolongación evidente del intervalo QT tras el uso de diversos medicamentos, existe una respuesta individualizada en cada paciente. Es por ello que es importante estratificar el riesgo para poder determinar de manera más precisa quiénes podrían presentar una prolongación evidente del QT.²

La mayoría de los autores le confieren importancia al sistema de puntuación validado por Tisdale y cols. en el año 2014 para determinar qué pacientes pueden presentar una prolongación significativa del intervalo QT tras el uso de ciertos medicamentos, confirmando la utilidad de este sistema en la prevención de la aparición de la prolongación del intervalo QT.^{2,21} Este sistema de puntuación se muestra a continuación: (Tabla 1).

En la tabla se puede apreciar que el autor hace corresponder los diferentes factores de riesgo con una puntuación específica, obteniendo una puntuación máxima de riesgo de 21 puntos. A partir de lo cual establece tres categorías de riesgo: bajo, valor menor o igual a 6 puntos; moderado de 7 a 10 puntos; y alto riesgo, para un valor mayor o igual a 11 puntos.^{2,21}

Adicionalmente, se deben tener en consideración otros factores que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QTc, como interacciones farmacocinéticas, en las cuales puede haber una disminución del metabolismo de hidroxiclo-roquina/cloroquina. También, la presencia de falla renal y/o hepática puede llevar a una disminución en la eliminación de estos medicamentos y, por tanto, un aumento de sus concentraciones plasmáticas.^{2,21}

Los esquemas de tratamiento utilizados para la COVID-19 en el mundo y en Cuba, incluyen fármacos que causan prolongación del intervalo QT y a su vez arritmias ventriculares. Se establecen como recomendaciones antes de iniciar el tra-

Tabla 1. Escala de riesgo de prolongación de QT (score Tisdale)

Factores de riesgo	Puntos	Estratificación de riesgo según puntaje	
		Categorización	Puntaje total
Edad \geq 68 años	1	Bajo riesgo	\leq 6 puntos
Sexo femenino	1		
Diurético de asa	1		
K ⁺ \leq 3,5 mEq/L	2	Riesgo moderado	7 – 10 puntos
QTc basal \geq 450 ms	2		
IAM	2		
Uso de 1 fármaco que prolongue el QTc	3		
Uso de \geq 2 fármacos que prolonguen el QTc	3	Alto riesgo	\geq 11 puntos
Sepsis	3		
Insuficiencia cardiaca	3		
Puntuación máxima de riesgo	21		

tamiento de los pacientes la estimación del riesgo/beneficio del tratamiento, lo más importante es individualizarlo. Motivo por el cual se propone utilizar la puntuación de Tisdale, antes referida, 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 y reducir al 50 % la dosis de cloroquina en pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5.^{2,8} 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.^{2,8}

CONCLUSIONES

La mayoría de los fármacos que se han estudiado y empleado como posible tratamiento ante la COVID-19 presentan efectos negativos sobre el sistema cardiovascular, pues son poseedores de potencial necesario para provocar la prolongación del intervalo QT, lo que puede revertirse en complicaciones mayores, e incluso, en situaciones extremas llevar a la muerte. Entre los medicamentos descritos contra la COVID-19 se encuentran la azitromicina, agentes antivirales como el lopinavir, ritonavir, remdesivir, los inmunosupresores e inmunomoduladores como tocilizumab, itolizumab cloroquina, hidroxiclороquina y los interferones. Dentro de estos se destacan como agentes causantes de la prolongación del intervalo QT la cloroquina, la hidroxiclороquina, la azitromicina, el lopinavir y el ritonavir.

Se precisaron los factores que contribuyen al incremento del QT y por ende de la probabilidad de arritmias, entre ellos, pertenencia al sexo femenino, cardiopatía estructural, síndromes congénitos de QT largo, alteraciones electrolíticas, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y medicamentos concomitantes que prolongan el QT.

Se proponen las recomendaciones fundamentales para prevenir el riesgo potencial de QTc prolongado y arritmias potencialmente letales relacionadas con el tratamiento de COVID-19, entre las que se encuentran la necesidad de investigar la presencia de factores de riesgo modificables para prolongación del QTc y corregirlos de ser posible e identificar los factores de riesgo no modificables antes de prescribir estos medicamentos y poder determinar el riesgo y el beneficio

del tratamiento a indicar.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

LCFP: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Recursos, Validación, Redacción del borrador original, Redacción, revisión y edición

PMMV: Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Administración del proyecto, Software, Supervisión, Redacción del borrador original

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blanco MA, Arencibia S, Abdo A, Aroche R, Quevedo Y, Machado RE, et al. Prevención de la prolongación del intervalo QT y de arritmias ventriculares durante el tratamiento de la COVID-19. *Investig Medicoquir*[Internet]. 2020[citado 24/3/2021];12(1):[aprox. 6p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cm-q-2020/cm-q201y.pdf>.
2. Santiesteban VE, Castro A. La hidroxiclороquina en el tratamiento de la COVID-19. *Medisur*[Internet]. 2021[citado 5/2/2022];19(6):[aprox. 10p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2021000600898&lng=es
3. Celaya MC, Martínez J. Medicamentos y prolongación del intervalo QT. *Bol Inf Farmacoter Navar*[Internet]. 2013[citado 24/3/2021];21(1):[aprox. 3p.]. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/C6A41120-7788-42D3-8374-38A8F2C8D727/257184/Bit_v21n1.pdf
4. Arregui RA. Consenso interino de cardiología informado en la evidencia sobre complicaciones cardiovasculares de SARS-Cov-2/COVID-19.[Internet]. Quito:Sociedad Ecuatoriana de Cardiología;2020[citado 14/7/2021]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/05/>

CONSENSO-DE-CARDIOLOG% C3%8DA-SOBRE-MANEJO-DE-COMPLICACIONES-CARDIOVASCUARES-ASOCIADAS-A-SARS-COV2COVID19-versi% C3%B3n.pdf

5. Cueva Á, Neach D, Ortiz W, Fernández J, Lara S, Chi S, et al. Protocolo para la prevención de arritmias ventriculares debido al tratamiento en pacientes con COVID-19. *Arch Cardiol Mex*[Internet]. 2020[citado 24/3/2021];90(1):[aprox. 5p.]. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/acm/v90s1/1405-9940-ACM-90-Supl-56.pdf>.

6. Navas TM. Cloroquina y COVID-19. *Rev Med Intern*[Internet]. 2020[citado 24/3/2021];36(1):[aprox. 14p.]. Disponible en: <https://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/537/525>.

7. García D, Remior P, García E, Toquero J, Castro V, Lozano IF. Prolongación del intervalo QT por fármacos en la neumonía por COVID-19: influencia en la supervivencia durante el ingreso. *Rev Esp Cardiol*[Internet]. 2021[citado 24/3/2021];74(1):[aprox. 5p.]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893220305534>.

8. Altamirano R, Arias QM, Bernal QF, Flores QN, González QC, Hernández QR, et al. Recomendaciones para la monitorización del intervalo QT en pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina/cloroquina[Internet]. Santiago de Chile:Sociedades Chilenas de Medicina Intensiva e Infectología;2020[citado 17/1/2021]. Disponible en: https://www.medicina-intensiva.cl/site/covid/guias/monitorizacion_del_intervalo_QT.pdf.

9. Pimentel J, Andersson N. Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria. *Rev Bioméd*[Internet]. 2020[citado 24/3/2021];40(2):[aprox. 8p.]. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/5478/4564>.

10. Michaud V, Dow P, Al Rihani SB, Deodhar M, Arwood M, Cicali B, et al. Risk assessment of drug-induced Long QT Syndrome for some COVID-19 repurposed drugs. *Clin Transl Sci*[Internet]. 2021[citado 24/3/2021];14(1):[aprox. 9p.]. Disponible en: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cts.12882>.

11. FDA. La FDA advierte en contra del uso de la hidroxiclороquina o la cloroquina para el tratamiento del COVID-19 fuera del entorno hospitalario o de un ensayo clínico debi-

do al riesgo de problemas con el ritmo cardíaco[Internet]. Maryland:FDA;2020[citado 23 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137456/download>.

12. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents*[Internet]. 2020[citado 24/3/2021];56(2):[aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857920302235>.

13. Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M, et al. Experience with hydroxychloroquine and azithromycin in the coronavirus disease 2019 pandemic: implications for QT interval monitoring. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(12):167-70. Disponible en : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.017144>

14. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm Journal Revue Pharm Can.* 2016;149(3):200-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27212965/>

15. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LC, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):320-422. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2019014>

16. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Soo Kim B, Mansoor A, Mahmood E, et al. Effect of chloroquine, hydroxychloroquine, and azithromycin on the corrected QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(6):e008662. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347743/>

17. Barja LD, Fitz M, Chávez E. Hidroxiclороquina y azitromicina: riesgo cardiovascular, prolongación de QTc y muerte súbita en el nuevo escenario de la pandemia por COVID-19. *Corsalud*[Internet]. 2020[24/3/2021];12(1):[aprox. 6p.]. Disponible en: <https://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/601/1097>

18. Sarayani A, Cicali B, Henriksen CH, Brown JD. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine. *Res Soc Adm Pharm.* 2021;17(2):18-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ar>

icles/PMC7166303/

19. Díaz E, Amézaga R, Vidal P, Escapa M, Suberviola B, Serrano A, et al. Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). *Rev Med Intens[Internet]*. 2021[citado 24/3/2021];45(2):[aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-pdf-S0210569120302473>.

20. Echarte J, Minguito C, Del Castillo S, Borrego J, Rodríguez M, Sánchez E, et al. Effect of hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir on the QT

corrected interval in patients with COVID-19. *J Electrocardiol*.2021;64(10):397-410. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698653/>

21. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 treatment. *Circulation*. 2020;141(24):e906-7. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521>

Recibido: 3 de noviembre de 2022

Aceptado: 17 de octubre de 2022

Publicado: 23 de diciembre de 2022



Este artículo de la **Revista Inmedsur** está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso la **Revista Inmedsur**.