



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

QT prolongation due to drugs used in the treatment of COVID-19

Lislaura del Carmen Fernández Padrón^{1*}, Pedro Miguel Milián Vázquez²

¹ Estudiante de segundo año de Estomatología. Alumna ayudante de Prótesis estomatológica. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Municipio de Rodas, Cienfuegos, Cuba. <https://orcid.org/0000-0003-2460-1073>

² Especialista de I y II grados en Farmacología. Profesor e Investigador Titular. Profesor Honorario de la Universidad de las Ciencias de la Salud de Venezuela. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Municipio de Rodas, Cienfuegos, Cuba. <https://orcid.org/0000-0003-0750-1847>

* **Autor para correspondencia:** lislaurafernandezpadron@gmail.com, 54915179.

RESUMEN

Introducción: La prolongación del intervalo QT es un factor de riesgo para muerte súbita cardiaca, independientemente de que el paciente presente o no factores de riesgo. Múltiples fármacos utilizados en el tratamiento de la COVID 19 prolongan este intervalo del electrocardiograma y las combinaciones que exigen los esquemas terapéuticos de la enfermedad generan un riesgo mayor.

Objetivo: Analizar los referentes teóricos publicados acerca de la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma debido a los fármacos utilizados en el tratamiento de los pacientes con COVID-19.

Material y métodos: Se realizó una indagación en internet de artículos científicos sobre el tema objeto de estudio. Para ello se utilizaron los buscadores especializados en medicina en idioma inglés y español, así como algunas bases de datos. Se empleó como método empírico el análisis documental para la elaboración de la revisión bibliográfica que se presenta.

Resultados: Se describen los medicamentos usados en el tratamiento de la COVID 19 que causan prolongación del intervalo QT y las evidencias científicas encontradas en torno a este aspecto, se identifican los factores de riesgo que influyen en su aparición, con énfasis en las combinaciones farmacológicas, y se establecen las recomendaciones para su prevención.

Conclusiones: La prolongación del intervalo QT del electrocardiograma es un efecto adverso de varios fármacos empleados en el tratamiento de la COVID 19; situación que se incrementa con las combinaciones utilizadas en esta enfermedad. Se deben tener presente las recomendaciones descritas en las evidencias científicas para minimizar esta situación indeseable.

Palabras claves: COVID 19, torsade de pointes, intervalo QT, fármacos, factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: QT interval prolongation is a risk factor for sudden cardiac death, regardless of whether the patient has risk factors or not. Multiple drugs used in the treatment of COVID 19 prolong this interval of the electrocardiogram and the combinations required by the therapeutic regimens of the disease generate a greater risk.

Objective: To analyze the theoretical references published about the prolongation of the QT interval of the electrocardiogram due to the drugs used in the treatment of patients with COVID-19.

Material and methods: An internet search of scientific articles on the subject under study was carried out. To do this, specialized medical search engines in English and Spanish were used, as well as some databases. Documentary analysis was used as an empirical method for the preparation of the bibliographic review that is presented.

Results: The drugs used in the treatment of COVID 19 that cause prolongation of the QT interval are described and the scientific evidence found around this aspect, the risk factors that influence its appearance are identified, with emphasis on pharmacological combinations, and recommendations for its prevention are established.

Conclusions: The prolongation of the QT interval of the electrocardiogram is an adverse effect of several drugs used in the treatment of COVID 19; situation that increases with

the combinations used in this disease. The recommendations described in the scientific evidence must be taken into account to minimize this undesirable situation.

Key words: COVID 19, torsade de pointes, QT interval, drugs, risk factors.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 constituye un problema de salud pública por la 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, 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). 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, antidepresivos, 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 torsión de puntas, 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 arrítmica y no arrítmica y, por lo tanto, sigue siendo una medida necesaria el control de los potenciales efectos adversos relacionado a esta asociación. ⁽⁴⁾
La atención a este tema denota 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.

Por lo que el objetivo principal del trabajo es analizar los referentes teóricos publicados acerca de la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma debido a los fármacos utilizados en el tratamiento de los pacientes con COVID-19 para así determinar los medicamentos usados en el tratamiento de la Covid 19 que causan prolongación del intervalo QT e identificar los factores de riesgo y recomendaciones útiles en la prevención de la prolongación del intervalo QT provocada por fármacos. 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.

MÉTODOS

Se realizó una indagación en internet de artículos científicos sobre el tema objeto de estudio. Para ello se utilizaron los buscadores especializados en medicina en idioma inglés y español como National Library of Medicine, Medscape, Elsevier (Libros y Revistas de medicina y ciencias de la salud), Access Medicina (Mc Graw Hill), Colección Wolters Kluwer (OvidEspañol), Fistera y Medline Plus. También se emplearon para la búsqueda las bases de datos CUMED, PUBMED (MedLine), EBSCO, LILACS, Scielo Public Health, Biblioteca Virtual de Salud (BVS) Cuba.

Para facilitar la búsqueda se utilizaron los términos establecidos en el DECS (Descriptores en Ciencias de Salud) y se tomó como criterio que las publicaciones seleccionadas fueran artículos de revistas, consensos o recomendaciones de organizaciones reconocidas internacionalmente, que se hayan publicado en los últimos cinco años.

Se encontraron 150 artículos que aluden a la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma por fármacos y 27 que tienen como objetivo esta temática durante el tratamiento de la COVID 19.

DESARROLLO

Desde el surgimiento de la COVID-19 en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre del 2019, esta 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 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, interferones) antibacterianos (azitromicina),

inmunosupresores e inmunomoduladores (tocilizumab, cloroquina/hidroxicloroquina). (1),
(5)

A 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. (5-10)

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. (5-10)

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 es esperable la aparición de arritmias ventriculares. (5-10)

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 ECG, y algunos incluso dan el QT y el QTc. El valor del QTc se considera: normal, de 400 a 440 ms; límite, de 430-450 ms en varones y de 451-470 ms en mujeres; y, elevado, superior a 450 ms en varones y a 470 ms en mujeres. ⁽⁵⁻¹⁰⁾

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 posdespolarizaciones tempranas, debido a la activación de canales de calcio que permiten el ingreso de este dentro de la célula; esto último es lo que genera arritmias ventriculares, fundamentalmente 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 otros factores 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 el 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, incluyendo 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. ⁽⁵⁻¹⁰⁾

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. ⁽⁸⁻¹⁰⁾

Registros recientes han confirmado que el tratamiento con hidroxicloroquina, en monoterapia o combinada con azitromicina, se asocia con una prolongación significativa del intervalo QT en estos pacientes. ⁽⁶⁾

Sin embargo, salvo algunos casos comunicados, no está clara su asociación con la mortalidad de causa arrítmica 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 hidroxicloroquina y cloroquina tienen actividad in vitro contra el virus, siendo 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 la incertidumbre aún 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 hidroxicloroquina es un análogo de cloroquina con menos intolerancia gástrica y menos preocupaciones por interacciones medicamentosas. ⁽⁹⁾

La prolongación del intervalo QT con cloroquina/hidroxocloroquina se relaciona con alteraciones de los canales iónicos de potasio (I_f) y las corrientes de iones de calcio (I_{CaL}). 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 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⁾

Durante la infección por COVID-19, el riesgo de QT-prolongado puede ser amplificado por fenómenos concomitantes de otras drogas que prolonguen el QTc y/o desequilibrios electrolíticos (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia). Otra preocupación con cloroquina/hidroxicloroquina 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 realizan advertencia con respecto al uso combinado con otros medicamentos que potencialmente podría incrementar el intervalo QT y advierten de la necesidad de determinar el riesgo-beneficio de manera individual.⁽⁴⁾

La *Food and Drug Administration* (FDA) advierte que no se debe utilizar la hidroxicloroquina 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 destacan los gastrointestinales, toxicidad hepática y prolongación del intervalo QT.⁽¹¹⁾

Un estudio demostró que la azitromicina era un factor de riesgo para 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 propone 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)}

Dicho fármaco ha sido aconsejado por presentar actividad antiviral *in vitro* y es eficaz para el tratamiento de la neumonía bacteriana. En una serie francesa, 6 pacientes fueron tratados con azitromicina e hidroxiclороquina mostrando reducciones adicionales de carga viral detectable. Se conoce que la azitromicina tiene un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y 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 azitromicina, en esquemas de 5 días en sujetos con riesgo de eventos cardiovasculares. 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 (hidroxiclороquina/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 cual se empleó hidroxiclороquina y azitromicina, basados en sus propiedades inmunomoduladoras demostradas previamente en estudios *in vitro*, encontró que la asociación hidroxiclороquina-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 hidroxiclороquina.⁽⁵⁾

A pesar de la ausencia de pruebas concluyentes que respalden esta asociación algunos centros lo han utilizado de forma sistemática. Dado que 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 hidroxiclороquina 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 (QTc), 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 1.438 pacientes hospitalizados, el tratamiento con hidroxiclороquina, azitromicina o la combinación de ambos no se asoció a mejoría en la mortalidad hospitalaria. Por tanto, es necesario generar más evidencia al respecto, más aun teniendo en cuenta que tanto la hidroxiclороquina 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 supera 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 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 más comúnmente 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 (virus Ébola, virus de Marburg), coronavirus (SARS-CoV-1, MERS-CoV) y paramixovirus (virus respiratorio sincitial), entre otros.⁽¹⁹⁾

El remdesivir se ha evaluado también como profilaxis en modelos animales ante 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 Tislade, et al. 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 se ofrece a continuación en la tabla 1.

Tabla N°1: Score de riesgo de prolongación QT (score Tisdale)

Factores de riesgo	Puntos	Estratificación de riesgo según puntaje	
		Categorización	Puntaje total
Edad ≥68 años	1	Bajo riesgo	≤6 puntos
Sexo femenino	1		
Diurético de asa	1		
K + ≤3.5 mEq/L	2	Riesgo moderado	7-10 puntos
QTc basal ≥450 ms	2		
IAM*	2		
Uso de 1 fármaco que prolongue el QTc**	3	Alto riesgo	≥11 puntos
Uso de ≥2 fármacos que prolongan el QTc**	3		
Sepsis	3		
Insuficiencia cardiaca	3		
Puntuación máxima de riesgo	21		

Tomado de: 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.

En la tabla se puede observar 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 (menor o igual a 6 puntos), moderado (de 7 a 10 puntos) y alto riesgo (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 hidroxiclороquina/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 son causa de prolongación del intervalo QT y a su vez de arritmias ventriculares. Se establecen como recomendaciones antes de iniciar el tratamiento 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, 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, puesto que tienen el potencial 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, el sexo femenino, cardiopatía estructural, síndromes congénitos de QT largo, alteraciones electrolíticas, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y medicamentos concomitantes que prolongan prolongar 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 consecuentemente determinar el riesgo y el beneficio del tratamiento a indicar.

RECOMENDACIONES

1. Difundir los resultados de la sistematización teórica realizada para que la comunidad científica pueda utilizar la información en función de perfeccionar la actividad asistencial e investigativa.
2. Continuar ampliando las búsquedas bibliográficas desde la medicina basada en la evidencia, de modo que se amplíen las limitaciones que aún existen acerca del tema de investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blanco González MA, Arencibia Larin S, Abdo Cuza A, Aroche Aportela R, Quevedo Benítez Y, Machado Martínez RE, et al. Prevención de la prolongación del intervalo QT y de arritmias ventriculares durante el tratamiento de la COVID-19. *Investig Medicoquir* [revista en Internet]. 2020 [citado 2021 Mar 24];12(1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cm-q-2020/cm-q201y.pdf>
2. Rodríguez H, Benchetrit C. Riesgo de arritmias letales en pacientes con tratamiento para COVID-19. Evaluación y recomendaciones. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://svcardiologia.org/es/especiales/nacionales/coronavirus/472-riesgo-de-arritmias-letales.html>
3. Celaya MC, Martínez J. Medicamentos y prolongación del intervalo QT. *Bol Inf Farmacoter Navar*. [revista en Internet]. 2013 [citado 2021 Mar 24];21(1):4-6. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/C6A41120-7788-42D3-8374-38A8F2C8D727/257184/Bit_v21n1.pdf
4. Arregui Costales RA. Consenso interino de cardiología informado en la evidencia sobre complicaciones cardiovasculares de SARS-Cov-2/COVID-19 [Internet]. 2020. 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-Parra Á, Neach-de-la-Vega D, Ortiz-Solis W, Fernández-Domenech J, Lara-Aguilera S, Chi-Pool S, et al. Protocolo para la prevención de arritmias ventriculares debido al tratamiento en pacientes con COVID-19. *Arch Cardiol Mex* [revista en Internet].

- 2020 [citado 2021 Mar 24];56-61. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/acm/v90s1/1405-9940-ACM-90-Supl-56.pdf>
6. Navas Blanco TM. Cloroquina y COVID-19. *Med Interna*. [revista en Internet] 2020 [citado 2021 Mar 24];36(1):16-29. Disponible en: <https://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/537/525>
7. García-Rodríguez D, Remior P, García-Izquierdo 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*. [revista en Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 24];74(1):111. 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]. 2020. 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. *Biomédica* [revista en Internet]. 2020 [citado 2021 Mar 24];40(Suppl 2):80. 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*. [revista en Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 24];14:20-8. Disponible en: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cts.12882>
11. U.S Food & Drug Administration. 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 debido al riesgo de problemas con el ritmo cardíaco. [Internet]. 2020. 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*. [revista en Internet]. 2020 [citado 2021 Mar 24]; 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.* [revista en Internet]. 2020 [citado 2021 Mar 24];9(12):e017144. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/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 [citado 2021 Mar 24];149(3):139-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860751/>
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* [revista en Internet]. 2020 [citado 2021 Mar 24];383(21):2041-52. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/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.* [revista en Internet]. 2020 [citado 2021 Mar 24];13(6):e008662. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCEP.120.008662>
17. Barja LD, Fitz Maurice M, Chávez González E. Hidroxicloroquina y azitromicina: riesgo cardiovascular, prolongación de QTc y muerte súbita en el nuevo escenario de la pandemia por COVID-19. *CorSalud.* [revista en Internet]. 2020 [citado 2021 Mar 24];12(1):54-9. Disponible en: <http://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.* [revista en Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 24];17(2):483-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166303/>
19. Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa M, Suberviola B, Serrano Lázaro 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). *Med Intensiva.* [revista en Internet].

2021 [citado 2021 Mar 24];45(2):104-21. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-pdf-S0210569120302473>

20. Echarte-Morales J, Minguito-Carazo C, Del Castillo-García S, Borrego-Rodríguez J, Rodríguez-Santamarta M, Sánchez-Muñoz E, et al. Effect of hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir on the QT corrected interval in patients with COVID-19. *J Electrocardiol.* [revista en Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 24];64:30-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022073620306075?via%3Dihub>

21. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 treatment. *Circulation.* [revista en Internet]. 2020 [citado 2021 Mar 24];141(24):e906-7. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521>