

**ANEXO. MATERIAL ADICIONAL**

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.012>

Amaya García-Fernández<sup>a,\*</sup>, Pablo Ramos-Ruiz<sup>a</sup>, Alicia Ibáñez-Criado<sup>a</sup>, Óscar Moreno-Pérez<sup>b,c</sup>, Cristina Cambra-Poveda<sup>a</sup> y Juan Gabriel Martínez-Martínez<sup>a</sup> en representación del Grupo de Investigación COVID-19 Alicante<sup>◇</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

<sup>b</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

<sup>c</sup>Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [ama\\_garcia@hotmail.com](mailto:ama_garcia@hotmail.com)

(A. García-Fernández).

<sup>◇</sup>Se puede consultar la lista de los investigadores del grupo COVID-19 Alicante en el [material adicional](#).

On-line el 4 de septiembre de 2020

**BIBLIOGRAFÍA**

- Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai MC. QT prolongation, torsades de pointes and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.008>.
- Food and Drug Administration. Enforcement policy for non-invasive remote monitoring devices used to support patient monitoring during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) public health emergency. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enforcement-policy-non-invasive-remote-monitoring-devices-used-support-patient-monitoring-during>. Consultado 8 Jul 2020.
- Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>.
- Torres N, Álvarez L, Iriarte A, Barreto V, Valdivia D, Hernández JS. Control electrocardiográfico del intervalo QT mediante dispositivo portátil en pacientes ingresados por COVID-19 Propuesta de protocolo. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:771-773.



<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.012>  
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Prolongación del intervalo QT por fármacos en la neumonía por COVID-19: influencia en la supervivencia durante el ingreso



#### Drug-induced QT prolongation in COVID-19 pneumonia: influence on in-hospital survival

##### Sr. Editor:

La pandemia de COVID-19 ha supuesto un reto epidemiológico y para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. Los fármacos empleados en pacientes afectados por SARS-CoV-2 conllevan un riesgo arritmogénico asociado con la prolongación del intervalo QT, incluso para los pacientes con un QT previo normal<sup>1</sup>. Registros recientes han confirmado que el tratamiento con hidroxiclороquina (HCQ), en monoterapia o combinada con azitromicina, se asocia con una prolongación significativa del intervalo QT en estos pacientes<sup>1-3</sup>. Sin embargo, salvo algunos casos comunicados, no está clara su asociación con la mortalidad de causa arritmica, y algunos estudios apuntan a un efecto neto neutro en la mortalidad hospitalaria en tratamiento de la neumonía por COVID-19<sup>4</sup>, lo que hace más necesarios los estudios sobre el riesgo arritmogénico de los tratamientos empleados.

Nuestro objetivo fue conocer la evolución del intervalo QT al inicio del ingreso y su relación con las combinaciones de fármacos empleadas en el tratamiento de la neumonía por COVID-19. Se analiza la supervivencia en el primer mes en función del grado de prolongación del intervalo QT en las primeras 48 h de ingreso.

Se incluyó retrospectivamente a todos los pacientes ingresados en nuestro centro por neumonía por COVID-19 al inicio de la pandemia (marzo de 2020) con electrocardiograma (ECG) basal y a las 48 h tras el inicio del tratamiento (realizados por protocolo en nuestro centro). Todos los ECG se almacenaron en formato digital. El intervalo QT corregido por Bazett (QTc) se midió automáticamente (DXL ECG Algorithm, TMV, Philips, Países Bajos) y lo confirmaron 2 cardiólogos independientes en caso de duda. Se definió como grupo de riesgo a los pacientes con QTc largo > 460 ms o con un incremento (ΔQTc) > 60 ms. Aunque otros trabajos han considerado como grupo de mayor riesgo el de QTc > 500 ms y han recomendado precaución con QTc > 460-480 ms<sup>4</sup>. La elección de un punto de corte menos restrictivo permitió un seguimiento más estrecho del grupo de riesgo hasta conocer el comportamiento arritmico en pacientes con COVID-19.

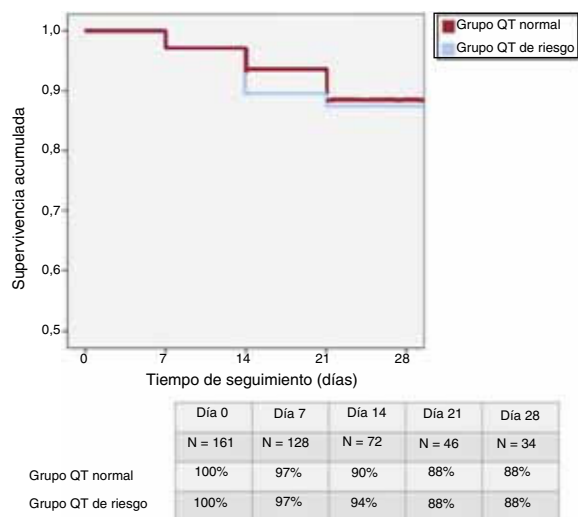
Se incluyó a 226 pacientes entre el 1 y el 20 de marzo de 2020. El reclutamiento se detuvo cuando la cantidad diaria de ingresos impidió un seguimiento exhaustivo. Se excluyó a 65 pacientes por

**Tabla 1**

Características basales de la población del estudio

	Todos (n = 161)	Grupo con QT normal (n = 124)	Grupo con QT de riesgo (n = 37)	p
Varones	103 (64)	80 (49,7)	23 (14,3)	0,899
Edad (años)	63,9 ± 14,8	63,6 ± 15,6	64,7 ± 12,1	0,709
Hipertensión arterial	71 (44,1)	52 (32,3)	19 (11,8)	0,279
Diabetes mellitus	25 (15,5)	17 (10,6)	8 (5)	0,235
Dislipemia	57 (35,4)	47 (29,2)	10 (6,2)	0,214
Obesidad (IMC > 30)	42 (26,1)	33 (20,5)	9 (5,6)	0,785
EPOC/asma	26 (16,2)	19 (11,8)	7 (4,4)	0,591
Cardiopatía	26 (16,2)	18 (11,2)	8 (5)	0,293

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: índice de masa corporal.



**Figura 1.** Análisis actuarial de supervivencia al mes de seguimiento comparando el grupo de pacientes con intervalo QT de riesgo y el grupo de pacientes con QT normal en las primeras 48 horas de ingreso. QTc: intervalo QT corregido.

no disponerse del ECG basal o el ECG a las 48 h digitalizado, por lo que el número final de pacientes para el análisis estadístico fue de 161. El régimen terapéutico específico más utilizado fue el tratamiento doble con HCQ y lopinavir-ritonavir (LPV-r) (n = 111; 68,9%), seguido del tratamiento triple con HCQ, LPV/r y azitromicina o una quinolona (n = 30; 18,6%). La monoterapia con azitromicina o LPV/r fue la estrategia menos empleada (n = 12; 7,5%). Un total de 8 pacientes (5,0%) recibieron otras combinaciones alternativas.

Las dosis de fármacos empleadas son similares a las utilizadas en otros centros: de HCQ se administraron 400 mg/12 h en las primeras 24 h y posteriormente 200 mg/12 h. La dosis de LPV-r fue de 400+100 mg/12 h y la de azitromicina, 500 mg/24 h. Se compararon las variables cualitativas mediante la prueba de la  $\chi^2$  y las cuantitativas, mediante la prueba de la t de Student. El análisis de supervivencia fue un análisis actuarial mediante la prueba de Wilcoxon-Gehan.

En general, el intervalo QTc a las 48 h fue significativamente mayor que al ingreso ( $443 \pm 30$  frente a  $435 \pm 25$  ms; p = 0,001) con un iQTc medio de  $8 \pm 28$  ms. No se encontraron diferencias significativas en el iQTc ni en el QTc a las 48 h entre las distintas combinaciones de fármacos.

La utilización de fármacos no específicos para SARS-CoV2 aumentó significativamente del 22,4% al ingreso al 37,9% a las 48 h (p = 0,003), y los añadidos más frecuentemente fueron metoclopramida, ondansetrón, loperamida y levofloxacino. La utilización de estos se asoció con mayor del iQTc comparado con los pacientes que no los tomaron, rozando la significación estadística ( $13 \pm 28$  frente a  $4 \pm 28$  ms; p = 0,066).

En total, 37 pacientes (23%) fueron clasificados como «grupo con QT de riesgo». La tabla 1 muestra las características basales de este grupo, que fueron similares a las del resto de los pacientes. Un total de 19 pacientes (12%) fallecieron durante el ingreso, ninguno por causa arrítmica. Solo 7 pacientes presentaron QTc > 500 ms a las 48 h y su supervivencia al mes tampoco fue significativamente distinta (86%; p = 0,187). Al mes de seguimiento (figura 1), la supervivencia fue similar entre los pacientes de mayor riesgo y aquellos con intervalo QT no prolongado (el 88% en ambos grupos; p = 0,882). No hubo diferencias en la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (23 pacientes en el grupo de QT normal y 7 en el grupo de riesgo; p = 0,920).

Esta serie concuerda con otras previas y muestra una prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con HCQ y azitromicina por neumonía por COVID-19. A diferencia de otras series, en esta la mayoría de los pacientes recibieron LPV-r. No se han detectado diferencias significativas en la prolongación del intervalo QT entre las diferentes combinaciones de fármacos específicos. Es fundamental prestar atención no solo a los fármacos para el tratamiento de la infección, sino también a otros fármacos que se administran durante el ingreso y pueden prolongar el intervalo QT de manera importante. La prolongación del intervalo QT no se asoció con mayor mortalidad durante el primer mes de seguimiento, y no se ha observado mortalidad de causa arrítmica.

Daniel García-Rodríguez\*, Paloma Remior,  
Eusebio García-Izquierdo, Jorge Toquero,  
Íñigo Castro y Ignacio Fernández Lozano

Departamento de Cardiología, Hospital Puerta de Hierro,  
Majadahonda, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:  
Correo electrónico: [dgarciaarodriguez2@salud.madrid.org](mailto:dgarciaarodriguez2@salud.madrid.org)  
(D. García-Rodríguez).  
On-line el 30 de septiembre de 2020

## BIBLIOGRAFÍA

- Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med.* 2020;266:808-809.
- Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, et al. Experience with hydroxychloroquine and azithromycin in the coronavirus disease 2019 pandemic: implications for QT interval monitoring. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017144.
- Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *May Clin Proc.* 2020;95:1213-1221.
- 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.



<https://doi.org/10.1016/j.recsp.2020.09.021>  
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.  
Todos los derechos reservados.