

Efecto de los fármacos en la prolongación del QT y la aparición de muerte súbita en la COVID-19

Effect of Drugs on QT Prolongation and Sudden Death in COVID-19

Luis Alberto Ochoa Montes^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1905-5664>

Daisy Ferrer Marrero² <https://orcid.org/0000-0003-3682-9147>

Mileidys González Lugo³ <https://orcid.org/0000-0001-9724-6514>

Nidia Doris Tamayo Vicente⁴ <https://orcid.org/0000-0002-4657-8831>

Rafael Emilio Araujo González⁵ <https://orcid.org/0000-0002-5406-2114>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

²Facultad de Ciencias Médicas “Victoria de Girón”. Universidad Médica de La Habana. La Habana, Cuba.

³Clínica de Salud Mental MININT. Boyeros. La Habana, Cuba.

⁴Policlínico Docente “Pulido Humarán”. La Lisa. La Habana, Cuba.

⁵Centro de Estudios Demográficos de La Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: ochoam@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las evidencias científicas han demostrado que durante el período pandémico por la COVID-19 ha existido un incremento de la incidencia de muerte súbita cardiovascular, proporcional al incremento de los casos y a la letalidad por la enfermedad. **Objetivos:** Compilar información sobre los fármacos empleados en el tratamiento de la COVID-19 y sus posibles efectos en la prolongación del intervalo QT y la aparición de muerte súbita.

Métodos: Se realizó una búsqueda de información a partir de las bases de datos PubMed, Medline y SciELO, en los idiomas español e inglés en el período de enero de 2020 a enero de 2023.

Resultados: Los hallazgos más recientes sugieren que los factores relacionados con el tratamiento médico del paciente para sus enfermedades cardiovasculares previas, el empleo concomitante de drogas para otras comorbilidades, el ensayo de nuevas drogas que se investigan en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad y el uso inadecuado de fármacos en complicaciones graves por la COVID-19, pueden ocasionar prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares tipo torsades de pointes, lo que puede conllevar a la aparición de muerte súbita.

Conclusiones: Ha sido demostrado el efecto deletéreo de los fármacos en el tratamiento de la COVID-19 y sus posibles asociaciones a la terapéutica del paciente, en la prolongación del tiempo de repolarización ventricular cardíaca, cuya traducción eléctrica es un intervalo QT prolongado y su contribución a la génesis de arritmias malignas potencialmente fatales capaces de desencadenar un paro cardíaco y evolucionar a la muerte súbita.

Palabras clave: COVID-19; QT prolongado; arritmias ventriculares malignas; muerte súbita; fármacos.

ABSTRACT

Scientific evidence has shown an increase in the incidence of sudden cardiovascular death during the COVID-19 pandemic period. This has been proportional to the increase in cases and mortality from the disease. Direct and indirect injury to the myocardium and vascular system allow to partially explain the statistics. Among the factors related to the medical treatment of the patient for previous cardiovascular diseases, it is the concomitant use of drugs for other comorbidities. The trial of new drugs for the treatment of this condition and the inappropriate use of drugs in serious complications from COVID-19 are currently being investigated. These can cause QT prolongation and torsades de pointes ventricular arrhythmias, which can lead to sudden death. Monitoring the QT interval is recommended, before and during treatment, in patients who come to the emergency room with a clinical condition suggestive of COVID-19. Additionally, modifiable factors favoring its prolongation should be evaluated. Decision-making in the application of therapeutic protocols in patients with COVID-19 with prolonged QTc at baseline, or with increased QTc after starting treatment, must go through the analysis of the risk/benefit ratio defined by a multi- and interdisciplinary team.

Keywords: COVID-19; prolonged QT; malignant ventricular arrhythmias; sudden death; drugs.

Recibido: 06/12/2022

Aceptado: 07/07/2023

Introducción

En diciembre de 2019, en Wuhan, provincia de Hubei en China, se reportó un grupo de 27 pacientes con neumonía de etiología desconocida, vinculados con exposición al mercado de mariscos, pescados y animales vivos.^(1,2) El 7 de enero de 2020, se identificó una nueva cepa de coronavirus aislada en estos pacientes (SARS-CoV-2), responsable de la enfermedad conocida como la COVID-19 (enfermedad infecciosa por coronavirus-19).⁽³⁾

A partir del incremento exponencial de los casos, unido a la elevada letalidad reportada a nivel mundial trajo consigo una carrera desenfrenada contra el tiempo, sin experiencias previas para afrontar dicha contingencia de tal magnitud, y en aras de revertir esta realidad, se iniciaran ensayos de fármacos en un grupo de países,^(4,5) sin la correspondiente aleatorización y basado en su amplia utilización en otras entidades como el lupus eritematoso sistémico, y otras enfermedades autoinmunes como las reumáticas, las infecciones parasitarias y las bacterianas.⁽⁶⁾ Entre estos se encuentran los antimaláricos, los antiretrovirales, los anticuerpos monoclonales, los antibióticos y el plasma sanguíneo.^(5,7)

Varios de los fármacos propuestos se han asociado con arritmias cardíacas, incluido la prolongación del intervalo QTc, torsades de pointes, bloqueo auriculoventricular y muerte súbita (MS).^(8,9)

La prolongación del intervalo QT predispone a la aparición de arritmias ventriculares que pueden causar la muerte. La arritmia que está más relacionada a la prolongación del intervalo QT es la taquicardia ventricular helicoidal o torsión de puntas, que puede degenerar rápidamente en fibrilación ventricular. Por otro lado, es importante mencionar que por cada 10 ms de prolongación del intervalo QT el riesgo de torsión de puntas se incrementa en un 7 %.⁽¹⁰⁾

Los pacientes con la COVID-19 pueden llegar eventualmente a desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda, estos requieren ventilación mecánica y manejo en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Debido a su estado crítico, las alteraciones electrolíticas secundarias a ese estado, las complicaciones cardiovasculares y el empleo de múltiples drogas; los pacientes en las UCI pueden presentar QT prolongado. Se ha reportado que hasta el 28 % de los pacientes admitidos en una UCI tiene intervalo QT prolongado y que uno de cada cinco pacientes tiene intervalo QT corregido (QTc) mayor de 500 ms en el momento de su admisión en la UCI.⁽¹¹⁾

El riesgo de prolongar el QT y el uso de estos medicamentos es bajo (alrededor del 1 %), el número de pacientes con la COVID-19 se eleva día a día; en el momento de redactar este artículo la cifra mundial de casos había superado los 638 336 790, todos recibieron estos protocolos con los fármacos descritos, y se estima además, que al menos 6 383 368 pacientes prolongarían el QT.⁽⁸⁾

La investigación tuvo como objetivo recopilar información sobre los fármacos empleados en el tratamiento de la COVID-19 y sus efectos en la prolongación del intervalo QT y la aparición de muerte súbita (MS).

Métodos

En la investigación se analizaron los artículos originales y de revisiones sistemáticas que incluían la información sobre los fármacos empleados en el tratamiento de la COVID-19 y sus efectos en la prolongación del intervalo QT y la aparición de MS. La búsqueda se efectuó en las bases de datos PubMed, Medline, SciELO, Google Académico, HINARI, sitios *web* de carácter científico, escritos en idioma español e inglés, todos en el período comprendido de enero de 2020 a enero de 2023. Se utilizaron los siguientes descriptores claves: fármacos empleados en la COVID-19, efectos adversos de las drogas, prolongación del intervalo QT en pacientes con la COVID-19, muerte súbita cardiovascular y las palabras clave y conectores muerte súbita y COVID-19; drogas empleadas y efectos en la prolongación del intervalo QT; prolongación del QT y muerte súbita.

Resultados

Tratamiento médico en la COVID-19 y el riesgo arrítmico

El riesgo de aparición de arritmias potencialmente fatales, capaces de desencadenar un paro cardíaco (PC) y evolucionar a la MS en pacientes con la COVID-19, no puede explicarse únicamente por la injuria directa o indirecta sobre el miocardio.

Los factores relacionados con el tratamiento médico del paciente para las enfermedades cardiovasculares previas, se añaden el ensayo de nuevas drogas que se investigan en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad de la COVID-19 (tabla 1).

Tabla 1 - Arritmias asociadas al tratamiento médico de la COVID-19

Fármacos	Clase	Riesgo arrítmico
Remdesivir	Antiviral	Hipotensión severa y paro cardíaco ⁽²⁴⁾
Favipiravir	Antiviral	Prolongación del intervalo QTc en pacientes infectados del ébola ⁽²⁶⁾
Lopinavir / Ritonavir	Antiretroviral	Bloqueo AV, prolongación del PR, QRS y QTc ^(27,28,29)
Darunavir	Antiretroviral	Bloqueo AV, prolongación del PR, QRS y QTc ^(27,28,29,31,32)
Hidroxicloroquina	Antimalárico Inmunosupresor	prolongación QTc, TdP, TVP/FV ^(6,8,36,37)
Cloroquina	Antimalárico Inmunosupresor	Prolongación QTc, TdP, TVP/FV ^(6,8,36,37)
Azitromicina	Antibiótico (macrólido)	Prolongación QTc, TdP, TVP / FV ^(43,44,45,46,47)

AV: aurículo-ventricular; QTc: intervalo QT corregido; TdP: torsades de pointes; FV: fibrilación ventricular; TVP: taquicardia ventricular polimórfica.

El empleo concomitante de drogas para otras comorbilidades que constituyen antecedentes patológicos personales (tabla 2).

Tabla 2- Fármacos asociados frecuentemente a la prolongación del intervalo QT^(43,49)

Antiarrítmicos	Antidepresivos	Antipsicóticos	Antibióticos	Antihistamínicos	Otros
Disopiramida	Amitriptilina	Haloperidol	Eritromicina	Loratadina	Metadona
Procainamida	Desipramina	Fenotiazinas	Azitromicina	Astemizol	Probucof
Quinidina	Imipramina	Citalopram	Pentamidina	Difenhidramina	Droperidol
Dofetilide	Doxepina		Cloroquina	Hidroxicina	Ondansetrón
Dronedarona	Fluoxetina		Hidroxicloroquina		
Ibutilide	Sertralina		Ciprofloxacina		
Sotalol	Venlafaxina		Fluconazol		
Amiodarona			Levofloxacina		
			Moxifloxacina		
			Claritromicina		
			Itraconazol		
			Ketoconazol		

El uso inadecuado de fármacos en complicaciones graves de la enfermedad de la COVID-19, pueden ocasionar prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares tipo TdP, lo que puede conllevar a la aparición de MS (fig. 1).^(6,12,13)

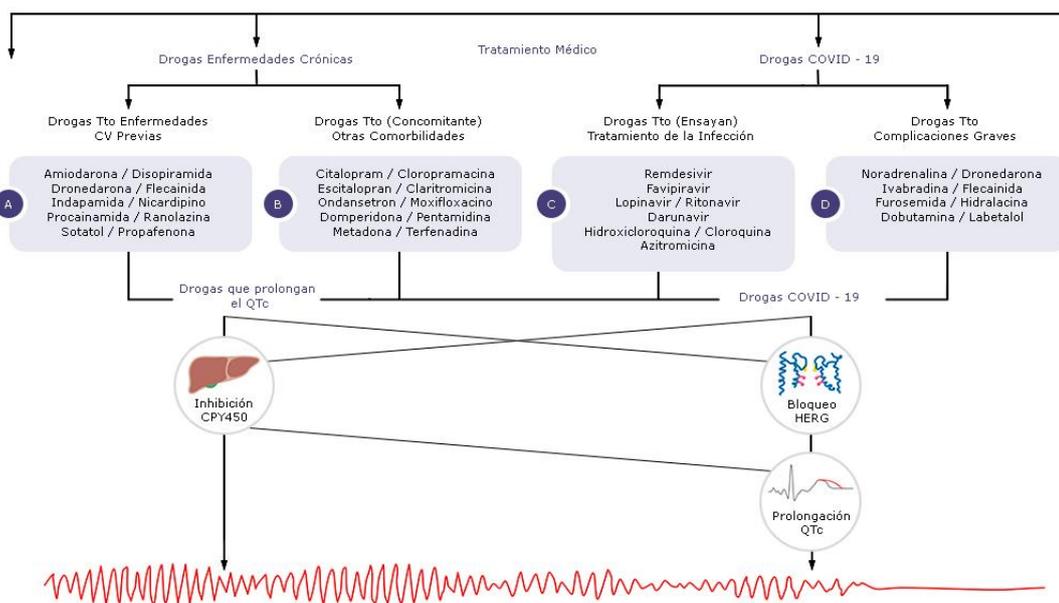


Fig. 1- Tratamiento médico en la COVID-19, riesgo arrítmico y de muerte súbita.

A) Fármacos prescritos para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares previas del paciente.

B) Empleo concomitante de otras drogas para el tratamiento de comorbilidades.

C) Ensayo de nuevas drogas que se investigan en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad COVID-19.

D) Uso inadecuado de fármacos para el tratamiento de complicaciones graves por la COVID-19.

Pueden ocasionar prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares tipo torsades de pointes y conllevar a la aparición de muerte súbita.

El principal grupo de riesgo para la mortalidad se representa en la edad avanzada (mayor de 80 años).^(12,14) En pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo significativa (grosor de la pared > 1,4 cm) o cardiopatía isquémica (CI) subyacente, el uso de sotalol, flecainida y propafenona incrementan el efecto proarrítmico.⁽¹⁵⁾

El uso de los fármacos bloqueadores de los canales de sodio como los antidepresivos tricíclicos en pacientes con antecedente de infarto de miocardio o taquicardia ventricular sostenida, debido a la enfermedad cardíaca estructural, ofrece un incremento en el riesgo de arritmias graves.

En el grupo de pacientes, de edad avanzada, la interacción que ejerce cada fármaco en específico y debido a sus combinaciones en el tratamiento de las comorbilidades podría contribuir a la cardiotoxicidad derivada de la polifarmacia.⁽¹⁶⁾ Estas interacciones motivan que, con frecuencia, se retire a estos pacientes ingresados su tratamiento farmacológico habitual, y todo ello puede conllevar a una descompensación cardiológica de base.^(12,17)

Muchas medicaciones no cardíacas inhiben los canales de potasio, y en pacientes susceptibles se asocian a riesgo de taquicardias tipo TdP. El tratamiento con antibióticos, como quinolonas o azitromicina, aumenta significativamente el riesgo de arritmia cardíaca y MS.^(18,19)

Otros antibióticos macrólidos, incluidas la eritromicina y la claritromicina, metabolizados también por la enzima citocromo P4503A4, aumentan el riesgo de taquicardia ventricular polimórfica (TVP) y MS, especialmente en mujeres.⁽²⁰⁾ La combinación de inhibidores del

sistema renina-angiotensina y antibióticos como cotrimoxazol en condiciones de hiperpotasemia, se ha asociado igualmente con un aumento del riesgo.⁽²¹⁾

La prescripción incorrecta de fármacos en pacientes con la COVID-19, no específicos para SARS-CoV2, según un estudio reciente,⁽²²⁾ se asoció con un mayor incremento del QT corregido (QTc) comparado con los pacientes en los que no se prescribieron. Entre los fármacos más utilizados se encuentran: metoclopramida, ondansetrón, loperamida y levofloxacino.

Drogas para el tratamiento de la COVID-19

Efectos adversos

Remdesivir

Es un nucleótido análogo del ácido ribonucleico (ARN) inhibidor de la polimerasa. Se ha demostrado la efectividad *in vitro* contra varios coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV) y también contra el SARS-CoV-2. Un estudio evaluó su uso en 60 pacientes con la COVID-19 con un compromiso respiratorio severo y se encontró mejoría clínica en un 68 %.⁽²³⁾ Entre sus efectos adversos después de administrada la dosis inicial ha sido reportado la hipotensión severa y el PC como se hace mención en la tabla 1 sobre las arritmias asociadas al tratamiento médico de la COVID-19.⁽²⁴⁾

Favipiravir

Este fármaco es un nucleótido análogo del ácido ribonucleico (ARN) inhibidor de la polimerasa. Se evalúan sus posibles efectos benéficos en pacientes con afectación moderada por la COVID-19.⁽²⁵⁾ Su efecto ha sido reportado en la prolongación del intervalo QTc en pacientes con infección por el virus del ébola. Se ha observado la regresión del QTc después de discontinuar el tratamiento.⁽²⁶⁾

Lopinavir/ritonavir

Son fármacos antivirales, utilizados en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Han mostrado la actividad *in vitro* contra los coronavirus SARS-CoV y MERS. Un estudio evaluó su utilidad en la neumonía severa por la COVID-19, donde se documentó una menor mortalidad y falla respiratoria, pero sin una tendencia significativa.⁽²⁷⁾

Se han descrito con su uso como efectos adversos: prolongación del QTc, del intervalo PR, TdP y bloqueo AV de segundo y tercer grado como aparece en la tabla 1.⁽²⁸⁾ Estos efectos han sido más frecuentes cuando se usan concomitantemente con atazanavir.⁽²⁹⁾ Cao y otros⁽²⁷⁾ en un estudio de 95 pacientes, documentó solo en 1 caso la prolongación del intervalo QTc, no se registraron otras alteraciones acerca del ritmo en dicho estudio.⁽²⁷⁾

Darunavir

El Darunavir es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1 de última generación.⁽³⁰⁾ Su efecto se ha potenciado al asociarse a ritonavir de forma inicial y a cobicistat posteriormente. Se ha usado como monoterapia y en biterapia sobre todo con lamivudina, también con otros fármacos antirretrovirales.⁽³¹⁾ Sus efectos potenciales son en la prolongación del QT que se producen cuando se asocia a otros antiretrovirales como ritonavir y cobicistat y a fármacos que prolongan el QT, debido a un mecanismo de bloqueo de canales HERG de potasio^(31,32)

Hidroxiclороquina/clороquina

La cloroquina y su derivado la hidroxicloroquina, son agentes antipalúdicos que bloquean la infección del virus al aumentar el pH endosómico, requerido para la fusión virus-célula (menor glicosilación de los receptores ECA-2),⁽³³⁾ que evita la replicación viral, así como la réplica y la liberación del ARN viral. Se ha demostrado *in vitro* su actividad inhibitoria frente al SARS-CoV-2.⁽³⁴⁾ Además, la hidroxicloroquina dado su efecto antiinflamatorio, principalmente altera el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), las interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-12) y las linfocinas, entre otras, podría atenuar la tormenta de citoquinas observada en casos severos.^(9,35)

Ambos compuestos muestran un potencial (intermedio a tardío) de toxicidad miocárdica, la cual se manifiesta como miocardiopatía restrictiva o dilatada o trastornos de la conducción, atribuidos a inhibición intracelular de enzimas lisosomales en el miocito.

Estos medicamentos bloquean los canales de potasio HERG/Kv 11,1⁽³⁶⁾ y pueden causar efectos directos sobre el QT, alteran los canales iónicos de potasio (If), y las corrientes de iones de calcio (IcaL), que prolonga el intervalo QTc, que desencadena taquiarritmias ventriculares tipo TdP y TVP, e incrementa el riesgo de MS durante la pandemia de la COVID-19.^(8,37)

La toxicidad arrítmica y el riesgo de MS se ve incrementa por la presencia de otros factores como la edad (> 65 años), el sexo (femenino), la presencia de comorbilidades como: cardiopatías, enfermedad renal crónica, diabetes *mellitus*, alteraciones del medio interno: hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia,⁽⁸⁾ el uso crónico y las sobredosis (debido a la semivida prolongada del agente de 40 días), y la combinación de estos antimaláricos, con otros fármacos, pueden prolongar el QT (azitromicina)^(6,36) como se hace mención en la tabla 2.

Han sido publicados varios estudios sobre el riesgo de prolongación del intervalo QT y MSC en pacientes con tratamiento de hidroxicloroquina, hospitalizados estos por la COVID-19. *Mercurio* y otros⁽³⁸⁾ evaluaron 90 pacientes con la COVID-19 que recibían hidroxicloroquina al (59 % en conjunto con la azitromicina), de los cuales el 20 % desarrollaron prolongación del QTc > 500 ms y hubo un aumento del QTc > 60 ms, que fue mayor con el uso combinado de la azitromicina.

En 1 caso se reportó taquicardia tipo TdP. El uso de diuréticos, QTc basal > 450 ms y el desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fueron considerados predictores de riesgo.

En un estudio realizado por *Silva* y otros⁽³⁹⁾ evaluó la utilidad de las dosis altas de cloroquina (600 mg cada 12 h por 10 días), dosis que son necesaria en los estudios *in vitro* para lograr la actividad antiviral, fue suspendido en el brazo las altas dosis por el aumento de la mortalidad, con incremento del QTc > 500 ms en el 19 % de los casos. No se encontraron eventos de taquicardia de puntas torcidas.

Este resultado se repite en otras investigaciones,^(22,38,39,40,41) lo cual permite concluir que debido a que la terapia con hidroxicloroquina, propuesta para la COVID-19 es relativamente corta entre (5 a 10 días), el riesgo de toxicidad arrítmica probablemente sea bastante bajo,⁽²⁵⁾ por lo que el incremento de la mortalidad en pacientes con formas severas de la enfermedad no parece ser (de predominio) arrítmico.

Un registro multinacional con 96 032 pacientes hospitalizados con la COVID-19⁽⁴²⁾ encontró que aquellos tratados con hidroxiclороquina o cloroquina (con o sin macrólidos) tenían mayor mortalidad, comparado con el grupo control (9,3 %). La mortalidad en los casos en que se indicó hidroxiclороquina fue casi el doble (18,0 %) (HR 1,33; IC 95 % 1,223-1,457) y aumentaba con la combinación de macrólido (23,8 %) (HR 1,447; IC 95 % 1,368-1,531).

En los pacientes tratados con la cloroquina existió también un aumento en la mortalidad (16,4 %) (HR 1,365; IC 95 % 1,218-1,531) e igualmente aumentó con el uso de concomitante de un macrólido (22,2 %) (HR 1,368; IC 95 % 1,273-1,469).

El uso de estos medicamentos, además, se asoció a un mayor riesgo de arritmias ventriculares; hidroxiclороquina (6,1 %) (HR 2,369, IC 95 % 1,935-2,9), hidroxiclороquina con macrólido (8,1 %) (HR 5,106; IC 95 % 4,106-5,983), cloroquina (4,3 %) (HR 3,561; IC 95 % 2,760-4,596) y cloroquina con macrólido (6,5 %) (HR 4,011; IC 95 % 3,344-4,812) en relación al grupo control (0,3 %).

Azitromicina

Los macrólidos han demostrado tener efectos antivirales. En diferentes estudios clínicos ha sido útil en las infecciones por rinovirus, virus sincitial respiratorio e influenza. Un estudio que incluyó 6 pacientes tratados con la combinación de hidroxiclороquina y azitromicina, al sexto día mostraba un 100 % de curación virológica (PCR negativa en muestras nasofaríngeas). Se ha encontrado además efecto *in vitro* contra los virus del zika y el ébola.⁽⁹⁾

Con el uso de la azitromicina los informes sobre la aparición de taquicardia tipo TdP son aislados, y la prolongación del QTc resulta menos frecuente que lo reportado por otros compuestos (hidroxiclороquina/cloroquina).^(43,44) Los efectos sobre el intervalo QT son atribuidos a su acción sobre la corriente rápida de sodio y, también sobre la corriente L de calcio, según se muestra en estudios realizados en animales de experimentación y preparados celulares humanos.^(45,46)

El riesgo de MS está dado por sus efectos en la prolongación del QTc, la inducción de taquicardia tipo TdP y TVP.^(25,47) El registro FAERS⁽⁴⁸⁾ documentó un incremento en el riesgo de la prolongación del QTc por azitromicina cuando se administró en monoterapia o en combinación con hidroxiclороquina.

Una cohorte de pacientes tratados con azitromicina (347,795 prescripciones), dirigida a evaluar el riesgo de muerte cardiovascular, publicada por Ray WA y otros⁽⁴⁷⁾ concluyó que la administración de la droga en una pauta de 5 días de tratamiento ofrecía un incremento del riesgo para muerte cardiovascular total (HR 2,88; IC 95 % 1,79 - 4,63; $p < 0,001$), y para MSC (HR 2,71; IC 95 % 1,58-4,64; $p < 0,001$) respecto a los pacientes en los que no se prescribió antibióticos.

Prospectivamente, 10 días posteriores a la administración de la droga se observó un incremento menor en el riesgo de muerte cardiovascular total (HR 1,86; IC 95 % 1,27-2,73; $p = 0,002$). El estudio concluyó que un tratamiento de 5 días de azitromicina comparado con otros antibióticos (amoxicilina, ciprofloxacino y levofloxacino) ofrecía un pequeño incremento absoluto del riesgo de muerte cardiovascular. Lo que fue más prominente entre los pacientes con alto riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Es fundamental prestar atención no solo a los fármacos que se ensayan para el tratamiento de la infección, incluir, además, los protocolos de actuación, según aparece en la tabla 1 y en la figura 1, también se incluyen otros fármacos que se administran durante el ingreso para tratar otras comorbilidades, concomitando con estas terapias y con el tratamiento cardiológico (de base) en los pacientes, como aparece referenciado en la figura 1A, y que pueden prolongar de manera importante el intervalo QT, según aparece en la tabla 2 y en la figura 1B.^{43,49)}

Una de las causas de descompensación del paciente, que propicia la aparición de falla cardíaca y arritmias ventriculares malignas que afectan la supervivencia es la suspensión del tratamiento cardiológico de base (IECA, ARA II, B bloqueadores, anticoagulantes)^(12,17) para el control de las enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, IC y CI. No se recomienda la suspensión de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA II).

El estudio realizado por *Lei Fang* y otros⁽⁵⁰⁾ sugirió que los pacientes con enfermedades cardiovasculares que consumen estos fármacos, pueden ser susceptibles a un mayor impacto de la infección por SARS-CoV-2, asociado a la sobre-expresión de ECA2 y una mayor tendencia de evolución a formas graves de la enfermedad. Se produjo una ola de incertidumbre en el ámbito médico y entre los pacientes consumidores de estos fármacos a nivel mundial, acerca de la necesidad en la prescripción y/o suspensión de los tratamientos con estas terapias.

No existen suficientes evidencias que desaconsejen estas terapias.^(12,35,51,52) Por el contrario; los informes actuales reportan que los pacientes tratados con IECA/ARA-II se asociaron de manera independiente con menor riesgo de mortalidad o enfermedad grave que requieran ingreso en la unidad de cuidados intensivos (HR del uso de IECA/ARA-II 0,666; IC 95 % 0,445-0,997; $p = 0,048$), cuando estos compuestos se prescribieron solos o en combinación con fármacos para la infección por SARS-CoV-2 (hidroxicloroquina).^(53,54)

Dos ensayos clínicos aleatorizados publicados recientemente,^(55,56) tuvieron como objetivo evaluar la evolución de los pacientes admitidos por la COVID-19 de acuerdo a la continuidad o discontinuidad del tratamiento con estas terapias, concluyeron que no existieron diferencias entre los pacientes ingresados en el hospital con la COVID-19 que mantuvieron o interrumpieron el tratamiento con los inhibidores del sistema renina-angiotensina.

En ambos estudios se recomendó continuar la prescripción de estos fármacos a los pacientes ingresados en el hospital con la COVID-19 con indicación para el tratamiento.

El temor y la desinformación ocasionada por la pandemia pueden llevar a la falsa percepción de que los fármacos antitrombóticos confieren un mayor riesgo de padecer COVID-19, y por este motivo algunos pacientes interrumpen el tratamiento anticoagulante, lo que incrementa el riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa.^(57,58)

Unido a la suspensión del tratamiento, el uso inadecuado de fármacos en el manejo de las complicaciones graves por la COVID-19 como se menciona en la figura 1D, que pueden ocasionar prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares tipo TdP, lo que puede conllevar a la aparición de MS.^(12,13)

El potencial arrítmico también está relacionado con los tratamientos necesarios para el manejo del choque circulatorio en el paciente grave con la COVID-19.⁽⁵⁹⁾ Una revisión con

seis ensayos clínicos aleatorizados (n = 1 400), comparó, noradrenalina y dopamina en pacientes con choque.

Los resultados mostraron un riesgo aumentado de arritmias (HR 2,34; IC 95 % 1,46-3,78) en el brazo de la dopamina.⁽⁶⁰⁾ Resulta importante evaluar de manera multidisciplinaria la necesidad (o no) del uso de drogas cardiovasculares, como antiarrítmicos (amiodarona, dronedarona, ivabradina, flecainida, propafenona), diuréticos, vasodilatadores, inotrópicos y otras que potencialmente pueden prolongar el QTc como se expone en la tabla 2.^(17,35)

Prevención de la muerte súbita por prolongación del QTc / Tdp en la COVID-19

En la actualidad la evidencia científica disponible no ha demostrado un incremento sustancial de la mortalidad o la admisión en la UCI por causas arrítmicas en pacientes con la COVID-19,^(22,35) por este motivo el ensayo de nuevas drogas en los protocolos de tratamiento (sin efecto probado aún en la reducción de la mortalidad por la COVID-19) puede estimularse. No debe obviarse que la edad avanzada en pacientes (mayor de 80 años) representa el principal grupo de riesgo para la mortalidad^(12,14) por la presencia de comorbilidades como la enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial y antecedentes de enfermedad neoplásica,⁽⁶¹⁾ donde la presencia de injuria miocárdica conlleva a la aparición de falla cardíaca e isquemia, factores que favorecen la prolongación del QT.⁽³⁵⁾

Todo paciente que acuda a urgencias con un cuadro clínico sugestivo de la COVID-19, se recomienda (antes y durante el tratamiento), la monitorización del intervalo QT, como se expresa en la figura 2, dada su variación con la frecuencia cardíaca, debe corregirse (QTc) a través de la fórmula de Bazett (universalmente utilizada). Adicionalmente, deben evaluarse los factores modificables que favorecen su prolongación, como alteraciones electrolíticas: hipocalcemia (calcio < 4,65 mg/dL), hipocalemia (potasio < 3,4 mmol/L) e hipomagnesemia (magnesio < 1,7 mg/dL) y medicamentos de uso crónico que pudieran prolongar el QTc (uso concurrente \geq 1 fármaco).^(8,43,49)

Existen factores no modificables ante los cuales el rigor en la monitorización del QTc y la toma de decisiones en estos pacientes debe ser más estricto.⁽⁸⁾

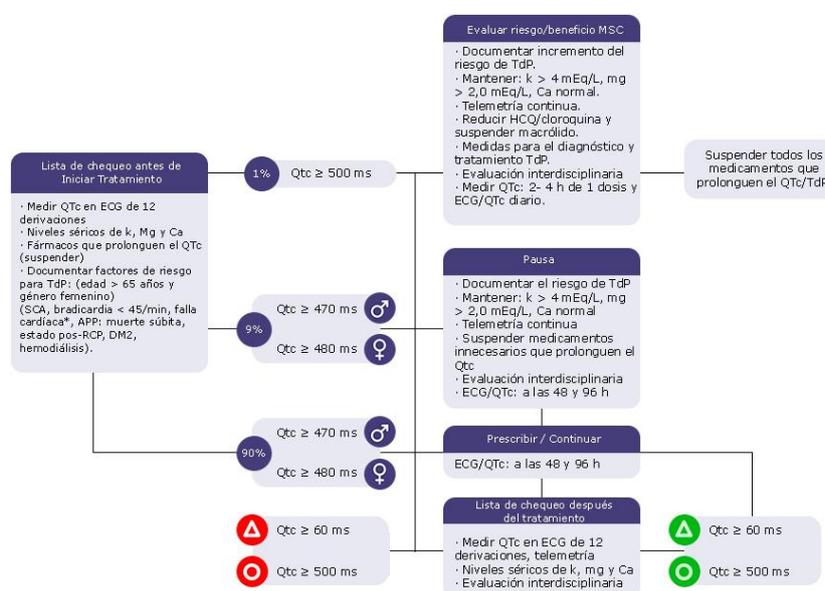
Se incluyen:

- Demográficos (edad > 65 años, sexo femenino),
- Cardiovasculares (síndrome coronario agudo, bradicardia < 45 / min, falla cardíaca (FEVI < 40 %), síndrome de QT prolongado congénito, miocardiopatía hipertrófica, estado de posreanimación o antecedentes familiares de QTc prolongado o MS).
- Neurológicos (evento de accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea o trauma craneoencefálico en la última semana y síncope o estatus convulsivo en las primeras 24 h).
- Endocrinológicos (feocromocitoma, hipoglucemia en ausencia de diabetes, diabetes *mellitus*).

- Otros factores (anorexia nerviosa, desnutrición severa, daño renal crónico con necesidad de diálisis).

La toma de decisiones en la aplicación de protocolos terapéuticos en pacientes con la COVID-19 con QTc prolongado basalmente, o con incremento del QTc después de iniciado el tratamiento, debe pasar por el análisis de la relación riesgo/beneficio, definida por un equipo multi e interdisciplinario donde se integren infectólogos, internistas, cardiólogos e intensivistas.⁽⁸⁾ Si antes del inicio del tratamiento o durante el mismo se encuentra un factor modificable, este debe ser corregido según se demuestra en la figura 2.

Un objetivo terapéutico es llevar el potasio a > 4 mEq/L y el magnesio a > 2 mg/dL.⁽⁶²⁾ Es importante evaluar la procedencia (o no) en la utilización de drogas cardiovasculares, como antiarrítmicos (ivabradina, amiodarona, dronedarona, propafenona), diuréticos y otras capaces de prolongar el QTc^(43,49) y suspenderlas, si estas han sido prescritas al paciente con anterioridad.⁽³⁵⁾



Legenda: QTc: intervalo QT corregido, ♀: mujer, ♂: hombre, ECG: electrocardiograma, K: potasio, Ca: calcio, Mg: magnesio, Δ: cambio, TP: torsión de puntas, SCA: síndrome coronario agudo, ms: milisegundos, RCP: reanimación cardiopulmonar, MSC: muerte súbita cardiovascular, HCQ: hidroxiclороquina, *falta cardíaca con FEVI (fracción de eyección) < 40 %.⁽⁸⁾

Fig. 2. Enfoque para mitigar el riesgo de muerte súbita cardíaca inducida por Tdp en pacientes que reciben tratamiento farmacológico para la COVID-19 con drogas que prolongan el QTc.

Se concluye que ha sido demostrado el efecto deletéreo de los fármacos en el tratamiento de la enfermedad de la COVID-19 y sus posibles asociaciones a la terapéutica del paciente, en la prolongación del tiempo de repolarización ventricular cardíaca, con traducción eléctrica por intervalo QT prolongado y su contribución a la génesis de arritmias malignas, potencialmente fatales, capaces de desencadenar un paro cardíaco y evolucionar a la MS.

Los factores relacionados con el tratamiento médico del paciente para sus enfermedades cardiovasculares previas, el empleo concomitante de drogas para otras comorbilidades, el ensayo de nuevas drogas que se investigan en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad y el uso inadecuado de fármacos en complicaciones graves por la COVID-19,

pueden ocasionar prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares tipo TdP, lo que puede conllevar a la aparición de MS.

Todo paciente que acuda a urgencias con un cuadro clínico sugestivo de la COVID-19 se recomienda (antes y durante el tratamiento), la monitorización del intervalo QT. Deben evaluarse factores modificables que favorezcan su prolongación. La toma de decisiones en la aplicación de protocolos terapéuticos en pacientes con la COVID-19 con QTc prolongado basalmente, o con incremento del QTc, después de iniciado el tratamiento, debe pasar por el análisis de la relación riesgo/beneficio, definida por un equipo multiinterdisciplinario.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-7. WHO. [acceso 21/11/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/defaultsource/Coronaviruse/situationreports/20200127-sitrep-7-2019>
2. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica. Nuevo coronavirus (2019-nCoV). Paho/Who, 2020. 2020;2019(1):1-10. [acceso 21/11/2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-nuevo-coronavirus-ncov-27-enero-2020>
3. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan China: Challenges for Global Health Governance. JAMA. 2020;323(8):709-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1097>.
4. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
5. Li G, De Clercq E. Therapeutic Options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nat Rev Drug Discov. 2020;19(3):149-50. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
6. 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 la COVID-19. CorSalud. 2020 [acceso 21/11/2022];12(1):54-9. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/601/1108>
7. Abd El-Aziz TM, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. Infect Genet Evol. 2020;83:104327. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104327>.
8. 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). Clin Proc. 2020;95(6):1213-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>
9. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1):105949. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

10. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J.* 2007;153(6):891-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.01.040>.
11. Tisdale JE, Wroblewski HA, Overholser BR, Kingery JR, Trujillo TN, Kovacs RJ. Prevalence of QT interval prolongation in patients admitted to cardiac care units and frequency of subsequent administration of QT interval-prolonging drugs: a prospective, observational study in a large urban academic medical center in the US. *Drug Saf.* 2012;35(6):459-70. DOI: <https://doi.org/10.2165/11598160-000000000-00000>.
12. Ochoa Montes LA, Ferrer Marrero D. Daño cardiovascular en la COVID-19: Una extensión de la enfermedad pulmonar. *CorSalud.* 2021 [acceso 21/11/2022];13(1):68-85. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/715>
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med.* 2020;382(22):1708-20. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
15. Wolbrette DL. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex based differences and other issues. *Am J Cardiol.* 2003;91(6A):39D-44D. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03378-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03378-7)
16. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzantia A, Blomb N, Borggrefe M, Camm J, *et al.* Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(2):176.e1-e7. [acceso 21/11/2022];12(1):54-9. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-2015-sobre-el-articulo-S030089321600004X>
17. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina FJ, Díez-Villanueva P, Ayesta A, Forés JS, *et al.* Coronavirus: la emergencia geriátrica de 2020. Documento conjunto de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. *Rev Esp Cardiol.* 2020. [acceso 21/11/2022];73(7):569-76. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-coronavirus-emergencia-geriatrica-2020-documento-articulo-S030089322030172X>
18. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1089-96. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040582>
19. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, *et al.* Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med.* 2014;12(2):121-7. DOI: <https://doi.org/10.1370/afm.1601>
20. Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. *BMJ.* 2014;349:g4930. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.g4930>
21. Fralick M, Macdonald EM, Gomes T, Antoniou T, Hollands S, Mamdani MM, *et al.* Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network (CDSERN). Cotrimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin angiotensin system: population based study. *BMJ.* 2014;349:g6196. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.g6196>

22. García-Rodríguez D, Remior P, García-Izquierdo E, Toquero J, Castro V, Fernández Lozano I. Prolongación del intervalo QT por fármacos en la neumonía por COVID-19: influencia en la supervivencia durante el ingreso. *Carta Científica/ Rev Esp Cardiol.* 2021;74(1):92-112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.021>
23. Grein J, Ohmagari D, Shing G, Díaz G, Asperges E, Castagna A, *et al.* Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N. Eng J Med.* 2020;382:2327-36. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
24. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2293-303. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
25. Taqi H, Farooqui A. COVID-19: Arrhythmias. *British Cardiovascular Society. Editorial. Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(6):e008719. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008719>
26. Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, Biava G, Ippolito G, Nicastri E, *et al.* QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebola virus infected patient. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(12):e0006034. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006034>
27. Cao B, Wang D, Wen W, Liu W, Wang J, Fan G, *et al.* A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787-99. DOI: [10.1056/NEJMoa2001282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282)
28. Guzik T, Mohiddin S, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666-87. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
29. Rathbun CR, Liedtke MD, Blevins SM, Harrison D, Lockhart SM, Salvaggio M, *et al.* Electrocardiogram abnormalities with atazanavir and lopinavir/ritonavir. *HIV Clin Trials* 2009;10(5):328-36. DOI: <https://doi.org/10.1310/hct1005-328>
30. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, *et al.* Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA.* 2018;320(4):379-96. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8431>
31. Martínez E, Pulido F. Introducción. Darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida coformulados en el tratamiento de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(Supl 2):1-2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(18\)30384-7](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(18)30384-7)
32. Orkin C, Molina JM, Negredo E, Arribas JR, Gathe J, Eron JJ, *et al.* Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2019;170:104543. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104543>
33. Yao X, Ye F, Zhang, Cheng Cui, Baoying Huang, Peihua Niu, *et al.* In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):732-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>

34. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-3. DOI: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
35. Mora G. COVID-19 y arritmias: relación y riesgo. *Rev Colomb Cardiol*. 2020;27(3):153-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.05.004>
36. Kuck KH. Arrhythmias and sudden cardiac death in the COVID-19 pandemic. *Herz Herz*. 2020;45(4):325-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04924-0>
37. Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, Tadros R, Steinberg C, Roberts JD, *et al*. Guidance on minimizing risk of drug-induced ventricular arrhythmia during treatment of COVID-19: a statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol*. 2020;36(6):948-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.003>
38. Mercurio N, Yen C, Shim D. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA. Cardiol*. 2020;5(9):1036-41. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834>
39. Silva Borba MG, Almeida Val FF, Souza Sampaio V, Araújo Alexandre MA, Gisely Cardoso Melo G, Marcelo Brito M, *et al*. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;3(4):e208857. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
40. Van den Broek MPH, Mölmann JE, Abel BGS, Liebrechts M, van Dijk VF, van de Garde EMWL. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. *Neth Heart J*. 2020;10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12471-020-01429-7>
41. Saleh M, Gabriels J, Chany D, Soo Kim B, Mansoor A, Mahmood E, *et al*. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARSCoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(6): e008662. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008662>
42. Mehra M, Desai S, Ruschitzka F, Patel A. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry análisis. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20):31180-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
43. CredibleMeds.COVID-19 experimental therapies and TdP Risk. En Línea 21 agosto 2021 [acceso 22/11/2022]. Disponible en: <https://crediblemeds.org/blog/covid-19-experimental-therapies-and-tdp-risk/>
44. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int*. 2018;1574806. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1574806>
45. Galán Martínez L, Calderín Pulido AD, Fleites-Vázquez A. Acción inotrópico negativa y prolongación del intervalo QT por azitromicina. *Rev Cuban Cardiol*. 2017 [acceso 22/11/2022];23(4). Disponible en: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/720/pdf_108
46. Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yermalitskaya L, Sidorova T, *et al*. Azithromycin causes a novel proarrhythmic syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(4):e003560. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003560>

47. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1881-90. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003833>
48. Sarayani A, Cicali B, Henriksen C, Brown J. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxichloroquine. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(2):483-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.016>
49. Credible Meds. Risk Categories for Drugs that Prolong QT & induce Torsades de Pointes (TdP). Última revisión 19 marzo 2020 [acceso 22/11/2022]. Disponible en: <https://crediblemeds.org/new-drug-list/>
50. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes *mellitus* at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
51. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens.* 2020;38(5):781-2. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002450>
52. López-Ponce de León JD, Cárdenas-Marín PA, Giraldo-González GC, Herrera-Escandón A. Coronavirus - COVID 19: Más allá de la enfermedad pulmonar, qué es y qué sabemos del vínculo con el sistema cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27(3):142-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.04.006>
53. Di Tano G, De María R, Loffi M, Moschini L, Galeazzia G, Battista Danzia G. Inhibidores del sistema renina-angiotensina y pronóstico durante tratamiento con hidroxiclороquina en pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19. Carta científica/ *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(11):964-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.07.003>
54. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB, Harrington DP. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2462-4. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2012924>
55. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C, *et al.* Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):275-84. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30558-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30558-0)
56. Lopes RD, Macedo AVS, De Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Lilian Mazza L, *et al.* Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19 A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(3):254-64. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.25864>
57. Rozado J, Ayesta A, Morís C, Avanzas P. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2020;20(E):2-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(20\)30028-5](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(20)30028-5)
58. Bikdeli B, Madhavan MV, Jiménez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, *et al.* COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>

59. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
60. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, *et al.* Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(2):CD003709. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003709.pub4>
61. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
62. Roden D, Harrington R, Poppas A, Russo A. Considerations for drug Interactions on QTc in exploratory COVID-19 (coronavirus disease 2019) treatment. *Circulation.* 2020;141(24):e906-e7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.