



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**RIESGO DE PROLONGACIÓN DE INTERVALO QT Y  
ARRITMIAS VENTRICULARES EN EL TRATAMIENTO POR  
COVID-19. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

TESIS

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

PRESENTADO POR

**VANINA BEATRIZ BARTOLINI DIAZ**

ASESOR

**HEBER ARBILDO VEGA**

CHICLAYO-PERÚ

2023



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual**  
**CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**RIESGO DE PROLONGACIÓN DE INTERVALO QT Y ARRITMIAS  
VENTRICULARES EN EL TRATAMIENTO POR COVID-19. UNA  
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR  
VANINA BEATRIZ BARTOLINI DIAZ**

**ASESOR  
Dr. HEBER ARBILDO VEGA**

**CHICLAYO, PERÚ  
2023**

## **JURADO**

**Presidente: Dr. Jorge Luis Sosa Flores**

**Secretario: Dr. Salomón Guerrero Rodas**

**Vocal: Dr. Víctor Alberto Soto Cáceres**

## DEDICATORIA

A Dios, por darme la fuerza para lograr mis objetivos.

A mis padres, Oscar y Medali, con todo mi amor. El haber llegado hasta aquí ha sido fruto de su esfuerzo y sacrificio por haberme formado con buenos valores y principios, y por haber apoyado mi vocación desde el principio hasta el final, gracias por acompañarme en cada paso que doy en la búsqueda de ser mejor persona y profesional.

A mi abuela, Orfelinda, quien con sus manos cálidas y su amor infinito abrigó mis días oscuros, y a mis abuelos Justo, Donovan e Yda, quienes desde el cielo fueron esa luz que me dio fuerzas para continuar.

A mis hermanos, Oscar y Alejandro, con todo mi cariño, por todo su apoyo incondicional, por enseñarme con el ejemplo que todo se puede lograr en la vida.

A Miguel, por su cariño, apoyo y motivación, y por convertirse en mi compañero incondicional.

A mi querido Thor, quien, con su compañía y travesuras, me brindó la alegría que necesitaba para continuar.

## **AGRADECIMIENTO**

Mi profundo e infinito agradecimiento, a mi maestro, Dr. Edwin Salvador Cuyo Gonzáles, quien con su paciencia y enseñanza día a día, me exigió a ser mejor, aprender, y dar todo de mí en beneficio de nuestros pacientes, su ejemplo y testimonio de vida me impulsaron a seguir aprendiendo día a día, y no rendirme a pesar de las adversidades.

Al Dr. Luis Martín Guanilo Tenorio, por haber sido mi maestro de cirugía y por las enseñanzas compartidas en sala de operaciones. A la Dra. Melissa Pérez Díaz, por brindarme las oportunidades que me abrieron las puertas de este bonito mundo de la medicina, por estar conmigo desde el inicio y ser mi apoyo incondicional.

Por último, y no menos importante, mi sincero agradecimiento a todos los maestros que participaron en mi formación académica en el pregrado, quienes además de brindarme conocimientos, cultivaron en mí, la humanidad y la sensibilidad que se necesita para amar el hermoso arte de la medicina.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	vi
<b>ABSTRACT</b>	vii
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>I. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	9
<b>II. RESULTADOS</b>	13
<b>III. DISCUSIÓN</b>	21
<b>IV. CONCLUSIONES</b>	23
<b>V. RECOMENDACIONES</b>	24
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	25
<b>ANEXOS</b>	340

## RESUMEN

El **objetivo** de esta investigación fue evaluar mediante una revisión sistemática, la asociación entre el tratamiento de covid-19 y el riesgo de padecer prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares. **Material y Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Medline, Scielo, Google Scholar, búsqueda manual en revistas científicas más relevantes, citas de referencia de estudios elegibles y otras revisiones sistemáticas. **Resultados:** Se analizaron un total de 12 estudios de tipo cohorte, que incluyeron 9 578 pacientes, cuyas edades oscilaron entre 16 a 67 años. Dentro de los grupos de estudio se compararon aquellos que recibieron HCQ, HCQ+AZM y AZM. De los estudios incluidos en la síntesis cualitativa, 7 determinaron que sí existió una asociación significativa entre el uso de HCQ, HCQ+AZM y AZM y la prolongación de intervalo QT. Por otro lado, de los 4 estudios incluidos en la síntesis cuantitativa (metaanálisis), se determinó que no se observó una asociación estadísticamente significativa entre los grupos farmacológicos en mención y el riesgo de presentar prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares ( $p = 0.4$ ,  $I^2 = 88 \%$ ,  $RR = 0.73 [0.35 - 1.53]$ ). **Conclusión:** No se demostró una asociación significativa entre el tratamiento de la covid-19 con el riesgo de padecer de arritmias ventriculares y prolongación del intervalo QT. Abreviaturas: HCQ=Hidroxicloroquina, HCQ+AZM= Hidroxicloroquina + Azitromicina, AZT= Azitromicina.

**Palabras clave:** Covid-19, SARS-CoV-2, arritmia, tratamiento de covid-19, intervalo QT prolongado (Fuente: DeCS-BIREME).



## ABSTRACT

This systematic review and meta-analysis **aimed** to evaluate the association between the treatment of covid-19 and the risk of QT interval prolongation and ventricular arrhythmias. **Material and Methods:** We performed a systematic literature search from PubMed, Medline, Scielo, Google Scholar, manual search in the most relevant scientific journals, reference citations of eligible studies and other systematic reviews. **Results:** A total of 12 cohort studies were analyzed, including 9,578 patients, whose ages ranged from 16 to 67 years. Within the study groups, those receiving HCQ, HCQ+AZM, and AZM were compared. Of the studies included in the qualitative synthesis, 7 determined that there was a significant association between the use of HCQ, HCQ+AZM and AZM and QT interval prolongation. On the other hand, of the 4 studies included in the quantitative synthesis (meta-analysis), it was determined that no statistically significant association was observed between the pharmacological groups in question and the risk of presenting QT interval prolongation and ventricular arrhythmias ( $p = 0.4$ ,  $I^2 = 88\%$ ,  $RR = 0.73 [0.35 - 1.53]$ ). **Conclusion:** A significant association between the treatment of COVID-19 and the risk of suffering from ventricular arrhythmias and QT interval prolongation was not demonstrated. Abbreviations: HCQ=Hydroxychloroquine, HCQ+AZM= Hydroxychloroquine + Azithromycin, AZT= Azithromycin.

**MeSH Terms:** Covid-19, SARS-CoV-2, Arrhythmia, covid-19 treatment, prolonged QT Interval (Source: MeSH- NL).

NOMBRE DEL TRABAJO

**RIESGO DE PROLONGACIÓN DE INTERVALO QT Y ARRITMIAS VENTRICULARES EN EL TRATAMIENTO POR COVID-19. UNA**

AUTOR

**VANINA BEATRIZ BARTOLINI DIAZ**

RECuento de palabras

**7934 Words**

RECuento de caracteres

**42881 Characters**

RECuento de páginas

**37 Pages**

Tamaño del archivo

**356.5KB**

Fecha de entrega

**Mar 23, 2023 11:33 AM GMT-5**

Fecha del informe

**Mar 23, 2023 11:34 AM GMT-5**

● **14% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 14% Base de datos de Internet
- 5% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)



HEBER ARBILDO VEGA

DNI: 44953314

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3689-7502>

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019, más adelante llamada covid-19 fue identificada en Wuhan, China en diciembre de 2019. El aumento de casos a nivel mundial conllevó la implementación de varias intervenciones de salud para reducir la transmisión viral, incluyendo el distanciamiento social, cierre de escuelas y negocios no esenciales, y la cuarentena en la mayoría de los países (1).

Hasta la semana epidemiológica (n.º) 37-2022 según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la covid-19 ha infectado aproximadamente 605 709 697 personas, siendo la región más afectada, la región Europa con un 41 % de casos acumulados desde el inicio de la pandemia, con 249 801 915 de casos. Las Américas ocupa el segundo lugar con un 29%, equivalente a 176 886 543 (3).

En nuestro país, hasta semana epidemiológica (n.º) 37-2022 se reportaron 4 126 021 casos y 216 125 muertes por covid-19, siendo Lima la que ocupa la mayor cantidad de casos con 686 884, equivalente a un 16,65 % del total (2). En cuanto a la letalidad, Lambayeque ocupa el primer lugar con un 7,80 %, seguido de Ica, con 7,71 % y Ucayali con 7,65 % (2).

Esta voraz pandemia llevó a su paso la vida de más de cuatro millones de personas (1). Y ha afectado inevitablemente el sustento económico y la salud mental de millones de familias a nivel mundial debido a la combinación de los efectos de un distanciamiento social forzado, cuarentena, desempleo, mayor impacto de crisis económicas y crisis sanitarias.

La COVID-19, es capaz de producir desde cuadros asintomáticos, hasta cuadros de distrés respiratorio severo, shock séptico y hasta incluso la muerte (4). Y existen algunos factores que podrían predisponer a una evolución desfavorable de los pacientes hospitalizados por covid-19, algunos de ellos son la prolongación del intervalo QT y las arritmias ventriculares(16).

Diversos estudios a lo largo de la pandemia han señalado que hay mayor riesgo de presentar arritmias ventriculares, y prolongación del segmento QT, tras cierta farmacoterapia como son: antipalúdicos (hidroxicloroquina), antibióticos macrólidos (azitromicina), antivirales, y otros (5,6,7).

El problema que se desea investigar es actual y pertinente, la pandemia por covid-19 empezó en el año 2019 pero a medida que avanza el tiempo, nuevas variantes van apareciendo, algunas de las cuales son causantes de la segunda, tercera y cuarta olas en algunos países, por lo cual es una enfermedad que aún es desconocida, que tiene impactos a nivel sistémico y órgano específicos, especialmente en el aparato respiratorio y cardiovascular, este último, motivo de esta investigación.

El impacto cardiovascular va desde un daño endotelial, miocárdico, isquémico, hasta la presencia de arritmias, tanto supraventriculares como ventriculares, siendo estas últimas, históricamente con mayor capacidad de producir mortalidad y cuadros muy severos (17), por lo cual se hace necesario su estudio, para prevenir su aparición, seguir un protocolo adecuado de manejo clínico de pacientes infectados, y detectar pacientes susceptibles de presentar esta alteración para prevenir consecuencias mortales.

La covid-19 es producida por un beta coronavirus (2019nCoV) que pertenece a la familia coronaviridae (4). Esta familia de virus recibió ese nombre debido a que, en las observaciones al microscopio, mostraban unas proyecciones proteicas propias de su estructura, que le daban la apariencia de una corona (4).

Como ya se conoce, la entrada del SARS-CoV-2 al organismo humano depende de la unión de las proteínas de su envoltura, conocidas como "Spike" (S) por su apariencia de espiga, con los receptores celulares del huésped, en este caso los receptores de la encima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) (4). Este virus puede transmitirse a partir de animales infectados, así como por contacto de persona a persona (4).

El espectro clínico de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 es amplio, contempla desde casos asintomáticos hasta casos de neumonías graves e incluso la muerte. Los signos y síntomas de la enfermedad incluyen cefalea, fiebre, secreción nasal, dolor de garganta, tos, expectoración, fatiga, mialgias, disnea e incluso manifestaciones gastrointestinales como vómitos y diarrea. En más del 80% de casos, la enfermedad se presenta de forma leve o asintomática, por lo cual se supera rápidamente con cuidados generales y cuarentena. Sin embargo, en algunos casos (aproximadamente el 15 %) son graves y sólo alrededor de 5 % son casos críticos, con neumonía asociada, shock séptico o incluso la muerte (4,12).

Las características clínicas y epidemiológicas de los primeros pacientes infectados tenían un promedio de edad de 59 años, con rangos de 15 a 89 años, de los cuales más del 50% eran hombres. Además de ello, se demostró que existían ciertas poblaciones de riesgo como los pacientes con comorbilidades cardiovasculares y metabólicas, así como los inmunodeprimidos y pacientes oncológicos (4).

Existen ciertos factores que podrían predisponer a una evolución desfavorable de los pacientes hospitalizados por covid-19, uno de ellos es la prolongación del intervalo QT y las arritmias ventriculares (16). El intervalo QT es la representación electrocardiográfica de la duración del potencial de acción de los miocitos ventriculares, y se obtiene midiendo desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T en el electrocardiograma (10). Consideramos un QT prolongado a aquel intervalo que mide más de 450 ms en hombres y 470 ms en mujeres (10).

Una prolongación del intervalo QT se asocia a taquicardia ventricular del tipo Torsade de Pointes (TdP), síncope y muerte súbita por degeneración de la TdP en fibrilación ventricular, y es un marcador de riesgo tanto en sujetos sin cardiopatía estructural o como en aquellos portadores de distintas cardiopatías (11).

Por otro lado, las arritmias ventriculares son un conjunto de trastornos del ritmo cardiaco originados en los ventrículos, por debajo del nódulo auriculoventricular y del haz de His, con latidos demasiado rápidos, lentos, o con un patrón irregular. Las arritmias podrían ser la primera presentación de covid-19 y presentar arritmias de novo o progresivas podría indicar compromisos cardiacos (11).

Un estudio de 137 pacientes en Wuhan mostró que 7.3 % había experimentado palpitations como una de sus formas de presentación de síntomas de COVID-19. Se encontró que las arritmias eran más comunes en pacientes con covid-19 dentro de la unidad de cuidados intensivos (UCI) (44,4 %) respecto a los pacientes no UCI (6,9 %). Los pacientes con Troponina (Tn) elevada también tenían una mayor incidencia de arritmia maligna (taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable o fibrilación ventricular) que aquellos con normal Niveles de Tn (11,5 % vs 5,2 %,  $p < 0,001$ ) (13).

Hasta la actualidad no hay una terapia probada definitiva para el covid-19, sin embargo, muchas están aún bajo investigación. Varios agentes empleados para tratar la covid-19 pueden prolongar el intervalo QT y provocar TV polimórfica en forma de TdP. La cloroquina / hidroxicloroquina y la azitromicina, que se utilizaron inicialmente como una posible profilaxis o tratamiento de la infección por covid-19, se establecen como causas definidas de TdP (17).

Dentro de las terapias planteadas, están el uso de antipalúdicos, como la hidroxicloroquina. Estos fármacos, han sido ampliamente empleados en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes (EAS), desde hace largo tiempo, especialmente en Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y en Artritis Reumatoide (AR) (15).

Se planteó inicialmente su uso en pacientes covid-19, la presunta eficacia y uso amplio de hidroxicloroquina, sumado a un estudio prospectivo de ensayos in vitro que demostró aclaramiento virológico en 6 pacientes que toman hidroxicloroquina con azitromicina ganó más atención después de la cobertura de la prensa; sin embargo, los estudios posteriores no han podido replicar estos hallazgos (15).

Aunque la hidroxiclороquina y la azitromicina son generalmente medicamentos bien tolerados utilizados en la práctica clínica, puede causar una prolongación del intervalo QT corregido (QTc). Con su uso barrido y quizás sin consideración suficiente para las comorbilidades o terapias concomitantes que prolongan el intervalo QT, es probable que aumenten los eventos adversos de medicamentos (15).

La azitromicina (AZM) fue otro de los agentes farmacológicos usados como profilaxis al inicio de la pandemia. Este fármaco también puede ocasionar una prolongación del intervalo QT cuando se usa de manera crónica a través de un aumento en la corriente de sodio cardíaca causando una carga potencial de los cardiomiocitos con sodio y calcio para producir una sobrecarga de calcio. La edad avanzada y el sexo femenino se consideran factores de riesgo. También puede provocar TV polimórfica no dependiente de pausas en ausencia de prolongación del intervalo QT (17).

Con esta evidencia, la FDA (Food and Drug Administration: “Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos”) revisó las etiquetas del producto AZM contraindicando su uso en pacientes con factores de riesgo conocidos como prolongación del intervalo QT, hipopotasemia, hipomagnesemia y bradicardia (17).

En Indonesia en el año 2020, Ridjab et al. realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar el riesgo de prolongación de PR, ensanchamiento del QRS, y prolongación del intervalo QT tras el uso de lopinavir, ritonavir, atazanavir y saquinavir. Este fue un estudio descriptivo transversal, que tuvo como población nueve estudios (6).

Los resultados mostraron que existía riesgo de prolongación del intervalo PR. Sin embargo, sólo dos estudios reportaron un intervalo PR mayor a 200 ms. Uno de los cuales, informó su asociación después del tratamiento con saquinavir potenciado con ritonavir mientras que otro, durante el tratamiento con saquinavir

potenciado con ritonavir y atazanavir. Ningún estudio informó un ensanchamiento del QRS por encima de 120 ms con el tratamiento (6).

De cuatro estudios que informaron prolongación del intervalo QT, solo un estudio reportó un intervalo QT mayor de 450 ms después del tratamiento con saquinavir potenciado con ritonavir en pacientes sanos. Respecto al uso de lopinavir potenciado con ritonavir, solo existió un estudio donde se informó prolongación del intervalo QT en uno de cada noventa y cinco pacientes después del tratamiento con los fármacos mencionados (6).

Los investigadores concluyeron que la evidencia que sugería que lopinavir, ritonavir, atazanavir y saquinavir podrían causar prolongación de PR, QRS ensanchamiento y prolongación del intervalo QT, era limitada. Sin embargo, también mencionaron que eran necesarios más ensayos con un seguimiento y una evaluación más estrecha de la electrocardiografía para determinar seguridad del uso de antivirales en la era covid-19 (6).

En Corea en el año 2020, Kim et al. realizaron una revisión sistemática con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de las intervenciones farmacológicas, así como el nivel de evidencia detrás de cada régimen de tratamiento en diferentes entornos clínicos. Se trató de un estudio descriptivo y transversal, que tuvo como población a ciento diez estudios, de los cuales cuarenta fueron estudios clínicos aleatorizados y setenta estudios observacionales (8).

Los resultados mostraron que el riesgo de progresión a un covid grave y la mortalidad se redujo significativamente con corticosteroides (Odds ratio (OR) 0,23, Intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,06 a 0,86,  $p = 0,032$ , y OR 0,78, IC del 95 %: 0,66 a 0,91,  $p = 0,002$ , respectivamente) y remdesivir (OR 0,29, IC del 95 % 0,17 a 0,50,  $p < 0,001$  y OR 0,62, IC del 95 %: 0,39 a 0,98,  $p = 0,041$ , respectivamente) en comparación con atención estándar para pacientes con covid-19 de moderada a grave que no están en la UCI; los corticosteroides también redujeron la tasa de mortalidad (OR 0,54, IC del 95 %: 0,40 a 0,73,  $p < 0,001$ ) para pacientes críticamente enfermos en UCI (8).



En los análisis que incluyen estudios observacionales, en la misma revisión, el interferón alfa (OR 0,05; IC del 95%: 0,01 a 0,39,  $p = 0,004$ ), itolizumab (OR 0,10, IC del 95%: 0,01 a 0,92,  $p = 0,042$ ), sofosbuvir combinado con daclatasvir (OR 0,26; IC del 95%: 0,07 a 0,88;  $p = 0,030$ ), anakinra (OR 0,30; IC del 95%: 0,11 a 0,82,  $p = 0,019$ ), tocilizumab (OR 0,43; IC del 95%: 0,30 a 0,60,  $p < 0,001$ ) y plasma convaleciente (OR 0,48; IC del 95%: 0,24 a 0,96;  $p = 0,038$ ) se asociaron con una tasa de mortalidad reducida en pacientes que no estaban en la UCI (8).

Por su parte, la inmunoglobulina intravenosa de dosis alta (IIDA) (OR 0,13; IC del 95%: 0,03 a 0,49,  $p = 0,003$ ), ivermectina (OR 0,15, IC del 95%: 0,04 a 0,57,  $p = 0,005$ ) y tocilizumab (OR 0,62, IC del 95%: 0,42 a 0,90,  $p = 0,012$ ) se asociaron con una tasa de mortalidad reducida en pacientes críticamente enfermos (8).

También demostraron que el plasma de convaleciente fue la única opción de tratamiento que se asoció con una mejor tasa de depuración viral a las 2 semanas en comparación con la atención estándar (OR 11,39; IC del 95%: 3,91 a 33,18;  $p < 0,001$ ). Asimismo, la combinación de hidroxicloroquina y azitromicina está asociada con aumento de la incidencia de prolongación del intervalo QT (OR 2,01, IC del 95%: 1,26 a 3,20,  $p = 0,003$ ) y problemas cardíacos mortales complicaciones en poblaciones con insuficiencia cardíaca (OR 2,23; IC del 95%: 1,24 a 4,00;  $p = 0,007$ ) (8).

Los investigadores concluyeron que los agentes antiinflamatorios (corticosteroides, tocilizumab, anakinra e inmunoglobulina intravenosa), el plasma de convaleciente y remdesivir se asociaron con mejores resultados de los pacientes covid-19 hospitalizados. Mientras que, la hidroxicloroquina no proporcionó beneficios clínicos al tener riesgos para la seguridad cardíaca cuando se combina con azitromicina, especialmente en la población vulnerable. Finalmente, sólo existe un 29% de evidencia respaldada con certeza moderada o alta, que pueda ser aplicada en la práctica, sin embargo, el otro 71% tiene niveles bajos de certeza y recomendaron realizar estudios adicionales para establecer firmes conclusiones (8).

En Taiwán, en el año 2020, Liao et al. realizaron una revisión sistemática con el objetivo de determinar la tasa de incidencia y los impactos clínicos de la arritmia después de haber sido infectado de covid-19. Este fue un estudio descriptivo transversal que tuvo como población cincuenta y seis estudios de once países diferentes, que comprendían entre ellos un total de 17 435 pacientes infectados con covid-19 (9).

Los resultados mostraron que la incidencia global de arritmia en pacientes con covid-19 fue del 16,8 % (IC del 95%: 12,8-21,2 %; I2: 98,0 %,  $p < 0,001$ ), la incidencia según los tipos de arritmia en pacientes con COVID-19 fue: 12,0 % (22 estudios, IC del 95 %: 8,6-15,9 %) para arritmias no clasificadas, 8,2 % (14 estudios, IC del 95 %: 5,5-11,3 %) para fibrilación auricular / aleteo auricular / taquicardia auricular, 10,8 % (26 estudios, IC del 95 %: 6,6-15,9 %) para trastornos de conducción, 8,6 % (5 estudios, IC del 95 %: 4,5-13,9 %) para contracción prematura y 3.3 % (16 estudios, IC del 95 %: 1,9-4,9 %) para fibrilación ventricular / taquicardia ventricular (9).

También demostraron que la mortalidad fue del 20,3 % (IC del 95 %: 12,9-29,0 %; I2: 72,8 %,  $p < 0,001$ ) en pacientes con covid-19 que desarrollaron arritmia. En comparación con la arritmia incidente en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (4,7 %, IC del 95 %: 2,4–8.9), se observó mayor incidencia de arritmia en pacientes con covid-19 (16,8 %) con dos de diez pacientes que mueren después de desarrollar arritmia (9).

Los investigadores concluyeron que sí había una mayor incidencia de arritmias cardiacas en covid-19 y que eso podría conllevar a mayores tasas de mortalidad. Sin embargo, debido a los múltiples factores que influyen en el desarrollo y evolución de la enfermedad, la mortalidad no podría ser atribuida exclusivamente a la arritmia (9).

El objetivo de esta investigación es evaluar mediante una revisión sistemática, la asociación entre el tratamiento de covid-19 y el riesgo de padecer prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares.

## I. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio fue de tipo retrospectivo, cuantitativo, observacional y transversal.

Dentro de la población, se incluyeron estudios que comparen los resultados hospitalarios en pacientes con covid-19 que presenten o no prolongación del intervalo QT. El estudio fue de tipo censal.

Dentro de los criterios de selección usados, se describen los siguientes:

### **Criterios de Inclusión**

- Estudios con diseño de Cohortes.
- Estudios que comparen los resultados hospitalarios en pacientes con covid 19 que presentaron o no prolongación del intervalo QT y/o arritmias ventriculares en el electrocardiograma durante el tratamiento para covid-19.
- Estudios en inglés
- Estudios sin límite de tiempo

### **Criterios de exclusión**

- Revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios in vitro.
- Estudios no publicados

Se recolectó la información en base a la estrategia PICOS, conformada por lo siguiente:

- **Participantes:** Pacientes infectados hospitalizados o no por COVID 19.
- **Intervención:** Pacientes infectados que mostraron prolongación del intervalo QT y/o arritmias ventriculares en el electrocardiograma durante el tratamiento por covid-19.

- **Comparación:** Pacientes no infectados
- **Resultados:** Resultados que comprenden mortalidad grave por COVID-19
- **Estudios:** Cohortes.

Se realizó un protocolo de revisión a priori con el objetivo de justificar la revisión, el enfoque metodológico y su análisis, además de facilitar una mayor transparencia en el proceso de revisión.

Se realizó una búsqueda electrónica en bases de datos digitales como PubMed / MEDLINE, SciELO y Google Scholar, además de búsqueda manual y literatura gris en OpenGray utilizando una serie de términos de búsqueda combinados con los Operadores Booleanos 'AND' y 'OR'.

Para cada buscador se utilizaron las siguientes palabras, tal como se detalla a continuación:

PubMed: (((("QT prolongation") OR "arrhythmia") OR "ventricular arrhythmia") AND (((("coronavirus disease 2019") OR "COVID-19") OR "SARS-CoV-2") AND (cohort)).

Medline: (((("QT prolongation") OR "arrhythmia") OR "ventricular arrhythmia") AND (((("coronavirus disease 2019") OR "COVID-19") OR "SARS-CoV-2") AND (cohort)).

Scielo: (((("QT prolongation") OR "arrhythmia") OR "ventricular arrhythmia") AND (((("coronavirus disease 2019") OR "COVID-19") OR "SARS-CoV-2") AND (cohort)).

Google Scholar: (((("QT prolongation") OR "arrhythmia") OR "ventricular arrhythmia") AND (((("coronavirus disease 2019") OR "COVID-19") OR "SARS-CoV-2") AND (cohort)).

Además, se realizó una búsqueda manual en las revistas científicas más relevantes. También se buscaron las citas de referencia de los estudios elegibles

y otras revisiones sistemáticas en busca de posibles estudios elegibles adicionales.

Los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) utilizados fueron: “Covid-19”, “SARS-CoV-2”, “arritmia”, “tratamiento de covid-19”, “intervalo QT prolongado”.

Una vez obtenidos los artículos, se seleccionaron los estudios según los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente.

La extracción de los datos se realizó por los dos investigadores de manera independiente, en donde se extrajeron los siguientes datos: autor, año del artículo, edad de los pacientes, número de pacientes que incluyeron en el estudio, número de pacientes que recibieron sólo azitromicina (AZM), número de pacientes que recibieron la combinación de hidroxiclороquina (HCQ) y azitromicina, número de pacientes que presentaron prolongación del intervalo QTc, número de pacientes que presentaron arritmias ventriculares y comorbilidades de los pacientes, tales como tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica en cualquier etapa, cáncer y obesidad, así como la administración adicional de otros fármacos como: retrovirales, anticuerpos monoclonales, y antiinflamatorios esteroideos.

El análisis de riesgo de sesgo se realizó por los dos investigadores de manera independiente, utilizando la escala de Newcastle Ottawa. El cual se puntúa por número de estrellas; se consideraron como artículos de mala calidad aquellos que tuvieran de 0 o 1 estrella en el dominio de selección o 0 estrellas en el dominio de comparabilidad o 0 o 1 estrellas en el dominio de resultado/exposición, de calidad aceptable aquellos que tuvieron 2 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultado/exposición; y de buena calidad aquellos que tuvieron de 3 o 4 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultado/exposición.

En cuanto al instrumento de recolección de datos, se elaboró una tabla de recolección donde se extrajeron los datos ya mencionados.

Para el metaanálisis, se aplicó el método de Paule-Mandel y modelo de efectos aleatorios para evaluar el número de pacientes que presentaron elevación del Intervalo QT en el grupo que recibió solo azitromicina frente al grupo que recibió la combinación de hidroxiclороquina con azitromicina. Los efectos de los metaanálisis se informaron como riesgos relativos (RR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Los IC de los efectos se ajustaron con el método de Hartung-Knapp, ya que se incluyeron 4 estudios, y la varianza entre estudios  $\tau^2$  se calculó con el método de Paule-Mandel.

La heterogeneidad de los estudios se cuantificó con el estadístico  $I^2$ , considerándose un  $I^2 > 60\%$  como alta heterogeneidad. Se utilizó el Revman 5.4 (UK) para el metaanálisis. La calidad/certeza de la evidencia se evaluó mediante la metodología “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (GRADE), que abarca 5 aspectos (32): riesgo de sesgo, inconsistencia, indirecto, imprecisión y sesgo de publicación. La calidad de la evidencia se evaluó por resultado y se describió en tablas de resumen de resultados (SoF); se utilizó GRADEpro GDT para crear las tablas SoF.

El presente estudio no contempló la participación directa de seres humanos. Este estudio no trajo riesgos para la salud de ningún ser vivo. El proyecto fue revisado por el comité de ética de la facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres – Lima, antes de proceder con su ejecución.

## II. RESULTADOS

### Selección de estudios

La búsqueda preliminar arrojó un total de 48 estudios, de los cuales no hubo ningún repetido. Sin embargo, se excluyeron 33 por no cumplir con los criterios de exclusión y de inclusión, quedando un total de 15 estudios. Al analizar el texto completo, se excluyeron 3 estudios, llevando a una síntesis cualitativa a 12 estudios y a un análisis cuantitativo (metaanálisis) a 4 de los 12 estudios (figura 1).

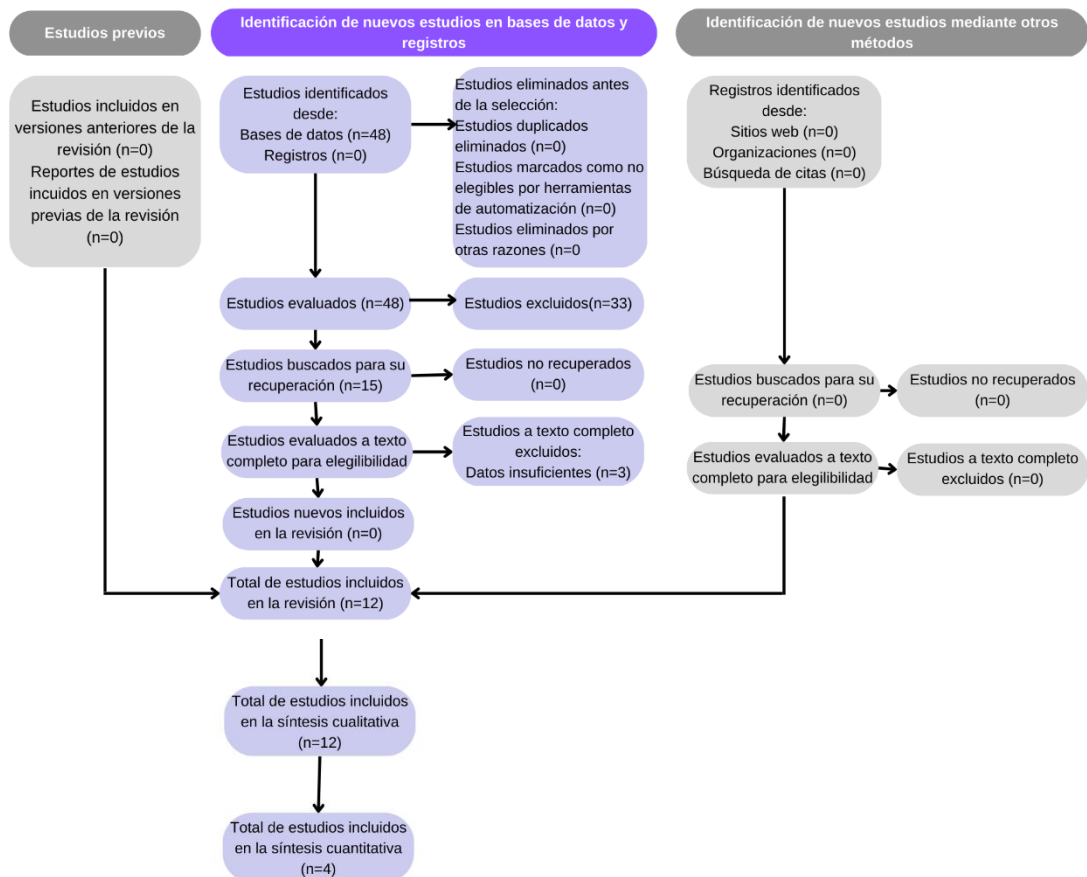


Figura 1. Flujograma PRISMA de la selección de los estudios.

## **Características de los estudios incluidos**

De los doce estudios incluidos, el año de publicación osciló entre el 2020 y 2021. Todos fueron de tipo cohorte. El número de pacientes varió de 21 a 6 476 pacientes. La edad osciló entre 16 y 67 años. Dentro de los grupos de estudio, podremos observar los que recibieron solo hidroxiclороquina (HCQ), Hidroxiclороquina + Azitromicina (HCQ+AZM), y solo Azitromicina (AZM). La mediana de la edad osciló entre 52 y 63,35 años, mientras que la media osciló entre 16,08 y 66,9 ±12,7 años (tabla 1).

Diez estudios evaluaron a pacientes que solo recibieron Hidroxiclороquina, doce estudios evaluaron a pacientes que recibieron la combinación de hidroxiclороquina con azitromicina, mientras que sólo tres estudios evaluaron a pacientes que solo recibieron azitromicina (tabla 1).

El tiempo de seguimiento de los estudios osciló entre 13 y 59 días. El número total de pacientes tratados solo con HCQ fue de 4 812. El número total de pacientes tratados con la combinación de HCQ + AZM fue de 5 606 y el número de pacientes que recibió solo AZM fue de 241. Se observó una prolongación del intervalo QT en 224 pacientes del grupo que solo recibió HCQ, en 237 de los pacientes tratados con la combinación de HCQ+AZM, y en 17 pacientes dentro del grupo que recibió solo azitromicina (tabla 1).

El factor de riesgo más común entre los estudios fue el tabaquismo. Por otro lado, dentro de las comorbilidades encontramos en primer lugar a la Hipertensión Arterial (HTA), con 5 365 pacientes, Diabetes Mellitus (DM), con 3 385 pacientes, Obesidad con 2 660 pacientes, Enfermedad Renal Crónica (ERC), con 1 003 pacientes, y finalmente pacientes con cáncer, con 106 pacientes (tabla 1).

De los doce estudios incluidos, siete estudios concluyeron en que sí existía asociación entre el uso de los fármacos ya mencionados con la prolongación del intervalo QT y cinco determinaron que no existía asociación determinante (tabla 1).



**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos.

Autor/es	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes (Hombres / mujeres)	Edad (Mediana / Media)	Grupos	Número de pacientes por grupo	Resultados primarios				Resultados secundarios - Comorbilidades (n) y/o Factores Agregados									Tiempo de Seguimiento	Asociación
							QTc base (ms)	QTc post-tratamiento (ms)	AV	QTc prolongado (n)	T	O	C	ER	H	D	AM	CT	AT		
Rosenberg et al. (18)	2020	Cohorte	1438(858/580)	63.35/NR	HCQ	271	NR	NR	NR	39	7	78	6	47	162	113	NR	NR	NR	13 d	NO
					HCQ+AZM	735	NR	NR	NR	81	25	264	29	88	426	269	NR	NR	NR		
					AZM	211	NR	NR	NR	15	7	57	8	21	107	58	NR	NR	NR		
Mercurio et al. (19)	2020	Cohorte	90 (46/44)	NR/60.1	HCQ	37	474 (454-487)	479.5 (443.5-501.5)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	18	10	NR	NR	NR	38d	SI
					HCQ+AZM	53	442 (427-461)	458 (449-492)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	30	16	NR	NR	NR		
Saleh et al. (20)	2020	Cohorte	6476 (3980/2496)	NR/63.9 ± 15.2	HCQ	2847	473±35.9	532±31.6	1 (TdP)	37	NR	2040	NR	67	3184	2161	NR	NR	NR	46d	NO
					HCQ+AZM	3629	427.33 ± 39.2	443.70±44.4	4	30	NR	NR	NR	7	NR	NR	NR	NR	NR		
					HCQ+AZM	118	427.33 ± 39.2	443.70±44.4	4	23	15	12	NR	1	33	17	NR	NR	NR		
O' Connell et al. (22)	2021	Cohorte	415 (261/154)	NR/65 ± 15	HCQ	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	24 d	SI	
					HCQ+AZM	415	443 ± 25 (365-539)	473 ± 40 (372-693)	NR	NR	9	NR	58	27	219	132	NR	NR			NR
Bernardini et al. (23)	2021	Cohorte	112 (79/33)	NR/66.9 ±12.7	HCQ	40	394.8 ± 36.4	436.3 ± 28.4	NR	16	2	NR	3	3	22	10	12	13	NR	15d	SI
					HCQ+AZM	53	401.4 ± 29.6	452 ± 26.4	NR	37	6	NR	2	7	21	15	11	17	NR		
Tuncer et al. (24)	2020	Cohorte	21 (9/12)	NR/16.08	HCQ	2	440	415	NR	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	30d	NO
					HCQ+AZM	19	405	394	NR	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Satlin et. al. (25)	2020	Cohorte	153 (91/62)	NR/62	HCQ	126	NR	442(420-462)	1	27	NR	61	NR	NR	77	37	NR	NR	NR	20 d	NO

Jiménez et. al. (26)	2020	Cohorte	219(112/107)	NR/63.6	HCQ+AZM	27	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	31 d	SI						
					HCQ	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR			NR	NR				
					HCQ+AZM	105	416 (404-433)	423 (405-438)	0	31	NR	8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR			14	NR	NR			
Hsia et. al. (27)	2020	Cohorte	105 (58/47)	NR/67	HCQ	40	NR	Mediana 455(438-483)													49d	SI					
					HCQ+AZM	33	NR	hombres y 463 (434-484)	1	36	NR	NR	NR	30	51	41	NR	NR	NR	NR			NR	NR			
					AZM	21	NR	mujeres																			
Koh et. al. (28)	2020	Cohorte	446 (297/149)	52/NR	HCQ	219	NR	NR	NR	2	NR	NR	NR							NR	22	30d	Si				
					HCQ+AZM	218	NR	NR	NR	24	NR	NR	NR	23	145	108	71	NR	NR	NR	NR			NR	6		
					AZM	9	NR	NR	NR	2	NR	NR	NR														
Saleh et. al. (29)	2020	Cohorte	201(115/86)	NR/58	HCQ	82	438.9±25.0	454± 40.1	NR	NR	NR	NR	NR								NR	NR	NR	22 d	SI		
					HCQ+AZM	119	439.9±24.7	470± 45.0	NR	NR	NR	NR	NR														
Kelly et. al. (30)	2020	Cohorte	82 (55/27)	64.8/NR	HCQ	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	15 d	NO			
					HCQ+AZM	82	NR	NR	NR	NR	11	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR			NR	NR	

HCQ: Hidroxicloroquina, AZM: Azitromicina, AV: arritmia ventricular, T: Tabaquismo, O: Obesidad, C: Cáncer; ER: Enfermedad renal, H:

Hipertensión, D: Diabetes, AM: Anticuerpos monoclonales, CT: Corticoides, AT: Antivirales, NR: No reportado

## Análisis de riesgo de sesgo

Para analizar el riesgo de sesgo se utilizó la clasificación de calidad de Newcastle Ottawa (33), la cual, como refiere Penson et al., establece que un estudio es de buena calidad cuando obtiene “3 o 4 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultado/exposición”. Por otro lado, un estudio será de calidad aceptable cuando obtenga “2 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultado/exposición. Finalmente, establece que un estudio será de calidad pobre o mala cuando obtenga “0 o 1 estrella en el dominio de selección O 0 estrellas en el dominio de comparabilidad O 0 o 1 estrellas en el dominio de resultado/exposición”. De los estudios incluidos, todos obtuvieron la calidad buena (tabla 2).

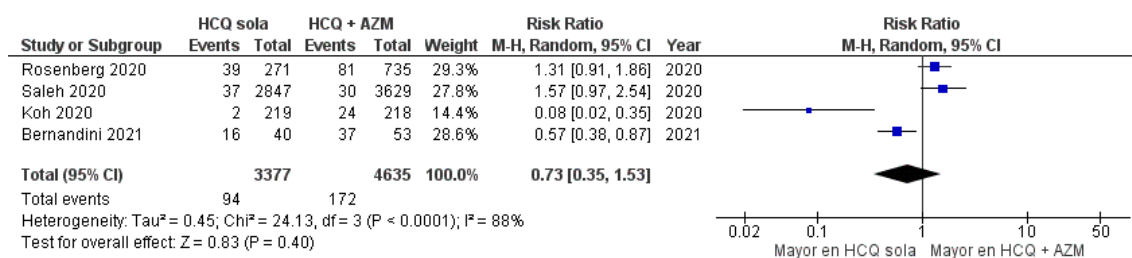
**Tabla 2.** Análisis de la calidad de los estudios incluidos.

Autor	Año	Selección			Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio	Comparabilidad		Resultados		Total	Calidad
		Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Determinación de la exposición		Comparabilidad de las cohortes en función del diseño o del análisis	Evaluación del resultado	¿El seguimiento fue lo suficientemente largo para que se produzcan los resultados?	Adecuación del seguimiento de las cohortes		
Rosenberg et al. (18)	2020	★	★	★	★	★★	★	★	★	9	BUENA
Mercurio et al. (19)	2020	★		★	★	★★	★	★	★	8	BUENA
Saleh et al. (20)	2020	★		★	★	★★	★	★	★	8	BUENA

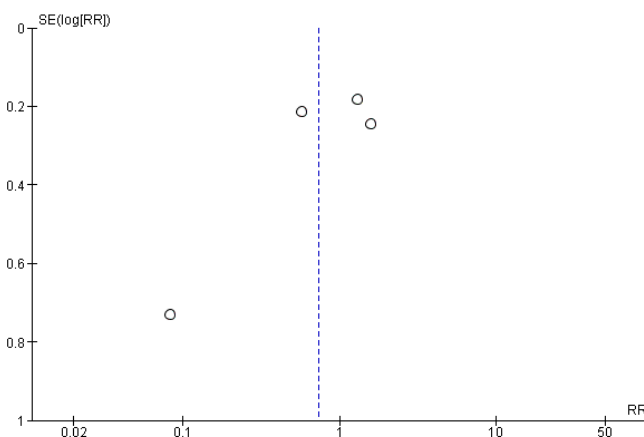
EI												
Ouarradi et al. (21)	2020	★		★		★	★★	★	★	★	8	BUENA
O'Connell et al. (22)	2021	★		★		★	★★	★	★	★	8	BUENA
Bernardini et al. (23)	2021	★	★	★		★	★★	★	★	★	9	BUENA
Tuncer et al. (24)	2020	★		★		★	★★	★	★	★	8	BUENA
Satlin et al. (25)	2020	★		★		★	★★	★	★	★	8	BUENA
Jiménez et al. (26)	2020	★		★		★	★★	★	★	★	8	BUENA
Hsia et al. (27)	2020	★		★		★	★★	★	★	★	8	BUENA
Koh et al. (28)	2020	★		★		★	★★	★	★	★	8	BUENA
Saleh et al. (29)	2020	★	★	★		★	★★	★	★	★	9	BUENA
Kelly et al. (30)	2020	★		★		★	★★	★	★	★	8	BUENA

## Síntesis de Resultados (Metaanálisis)

El riesgo de prolongación de intervalo QT y de las arritmias ventriculares en el tratamiento con HCQ e HCQ+AZM fue determinado en 4 estudios (18,23,28,30), en donde se pudo observar que no hubo una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.4$ ,  $I^2 = 88\%$ ,  $RR = 0.73 [0.35 - 1.53]$ ) (figura 2, figura 3).



**Figura 2.** Forest Plot de riesgo de prolongación de intervalo QT y arritmias ventriculares en el tratamiento por covid-19.



**Figura 3.** Funnel Plot de riesgo de prolongación de intervalo QT y arritmias ventriculares en el tratamiento por covid-19.

### Análisis GRADE:

El análisis de sensibilidad realizado para evaluar la solidez de los resultados fue el análisis GRADE, obteniéndose que los estudios que se incluyeron en el metaanálisis tuvieron una certeza moderada. Tal como se puede observar a continuación en la figura 4.

**Resumen de los resultados:**

**Hidroxicloroquina + Azitromicina comparado con Hidroxicloroquina para Tratamiento de COVID-19**

**Paciente o población:** Tratamiento de COVID-19

**Configuración:**

**Intervención:** Hidroxicloroquina + Azitromicina

**Comparación:** Hidroxicloroquina

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Hidroxicloroquina	Riesgo con Hidroxicloroquina + Azitromicina				
Metaanálisis evaluado con: Evaluador seguimiento: media 1044 días	37 por 1000	<b>27 por 1000</b> (13 a 57)	<b>RR 0.73</b> (0.35 a 1.53)	8012 (4 estudios observacionales)	⊕⊕⊕○ Moderado	

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

**Grados de evidencia del GRADE Working Group**

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**Figura 4.** Análisis GRADE de los estudios que se incluyeron en el metaanálisis.

### III. DISCUSIÓN

Pranata et al. (5), demostraron que la incidencia de arritmia en pacientes con covid-19 fue del 19 % y que esta se produjo en el 48 % de pacientes con evolución desfavorable. Asimismo, concluyeron que los pacientes con COVID-19 que experimentaban arritmias tenían un mayor riesgo de evolucionar desfavorablemente (Riesgo relativo (RR.) 7,96 [3,77, 16,81], probabilidad (p) <0,001; heterogeneidad ( $I^2$ ): 71,1 %).

Ridjab et al. (6), realizaron una revisión sistemática evaluando los efectos del uso de fármacos antivirales como lopinavir, ritonavir, atazanavir y saquinavir sobre cambios electrocardiográficos como la prolongación del segmento PR, ensanchamiento del QRS, y prolongación del intervalo QT, encontrando este último en sólo 1 estudio de los incluidos. Concluyendo que la evidencia era limitada, sin embargo, reconocieron que eran necesarios más ensayos con un seguimiento mayor.

En la revisión sistemática realizada por Malaty et al. (7), se pudo observar que la incidencia acumulada de arritmias en el contexto del covid-19 del 6,9 %, concluyendo que los pacientes con covid-19, tienen mayor riesgo de arritmia y podrían tener como complicación escenarios de muerte súbita, y que la monitorización periódica del intervalo QT corregido (QTc) era imprescindible para la seguridad del tratamiento.

Por otro lado, en la revisión realizada por Kim et al., demostraron que la combinación de HCQ y AZM estuvo asociada con el aumento de la incidencia de prolongación del intervalo QT (OR 2,01, IC del 95 %: 1,26 a 3,20, p = 0,003) y problemas cardíacos mortales, más aún en población con factores de riesgo cardiovasculares (8).

Liao et al. Observó que la incidencia global en arritmia en pacientes con covid-19 fue del 16,8% (IC del 95 %: 12,8-21,2 %;  $I^2$ : 98,0 %, p <0,001), y la mortalidad fue del 20,3 % respecto de aquellos que no desarrollaron arritmia, concluyendo que había una mayor incidencia de arritmias cardíacas en covid-19, lo cual podría

incrementar la mortalidad. Sin embargo, al ser múltiples los factores que influyen en el desarrollo y evolución de la enfermedad, la mortalidad no pudo ser atribuida exclusivamente a la arritmia (9).

Una debilidad del presente estudio es que sólo 4 estudios fueron útiles para realizar un metaanálisis sobre el tema.

Una limitación de este estudio fue la cantidad de estudios incluidos (12 estudios), de los cuales sólo 4 se incluyeron en el metaanálisis.

Una de las principales ventajas que tiene este estudio es que todos tuvieron una buena calidad, sin embargo, presenta una notable desventaja en el metaanálisis, la cual fue que tenemos pocos números de estudios incluidos, y el metaanálisis se realizó en muy pocos estudios debido a que pocos estudios brindaron resultados sobre el intervalo QT para la HCQ e HCQ +AZM, por ello sólo cuatro entraron al metaanálisis

Este estudio, se describió la asociación del uso de ciertos fármacos con el riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, el cual podría servir para elaboración de protocolos clínicos que avalen su seguridad, evaluación del riesgo – beneficio, y su uso en población vulnerable, sobre todo en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares.

Finalmente, este estudio podría ser útil para incentivar la realización de más estudios que no solo incluyan los fármacos descritos en este estudio, sino todos los utilizados para el tratamiento del covid-19, sobre todo en nuestro país y adecuados a la realidad de las normas técnicas disponibles, brindadas por el Ministerio de Salud en nuestro país.



#### **IV. CONCLUSIONES**

El análisis cualitativo de los estudios incluidos demostró una asociación entre el tratamiento de la COVID 19 con el riesgo de padecer de arritmias ventriculares y prolongación del intervalo QT. Sin embargo, el análisis cuantitativo no demostró una asociación significativa entre los mismos.

La mayoría de los pacientes que presentaron prolongación del intervalo QT, recibió hidroxiclороquina. Dentro de la población de los estudios incluidos, predominó el género femenino, además, las comorbilidades más prevalentes fueron la obesidad y la hipertensión arterial.

## V. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios en nuestro país o en la región de Latinoamérica, que incluyan, al igual que los estudios descritos en esta revisión, a población heterogénea con diferentes características y factores de riesgo, para que los resultados extraídos sean extrapolables de manera más exacta a nuestra población.

Se recomienda realizar estudios en poblaciones con factores de riesgo cardiovasculares a fin de determinar si padecerlas incrementa el riesgo de tener una prolongación del intervalo QT.

Se recomienda realizar más estudios que reporten los datos sobre la asociación entre el tratamiento de la covid-19 con la prolongación del intervalo QT y las arritmias ventriculares.

Se recomienda que los próximos estudios reporten resultados comparativos entre pacientes que recibieron determinados grupos farmacológicos.

Se recomienda realizar más estudios que reporten las dosis específicas de fármacos que reciban cada grupo de pacientes y realizar estudios comparando otros grupos de fármacos usados en el tratamiento de covid-19, además de los descritos en este estudio, a fin de conocer la seguridad, beneficios y riesgos del tratamiento.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Spiteri G, Fielding J, Diercke M, Campese C, Enouf V, Gaymard A, Bella A, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (covid-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(9): pii=2000178. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000178>
2. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Sala Situacional covid-19 Perú. [Accedido 16 de setiembre de 2022]. Perú. Ministerio de Salud del Perú. Disponible en: [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp)
3. Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica semanal sobre COVID-19 - 14 de septiembre de 2021. [Accedido 20 de setiembre de 2020]. Recuperado de: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---7-september-2021>
4. Hernández J. Aspectos clínicos relacionados con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2). *Rev haban cienc méd [Internet]*. 2020 [citado 2021 Sep 20]; 19(Suppl 1): e3279. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000400003&Ing=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000400003&Ing=es). Epub 01-Jun-2020.
5. Pranata R, Huang I, Raharjo SB. Incidence and impact of cardiac arrhythmias in coronavirus disease 2019 (covid-19): A systematic review and meta-analysis. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* (2020). 20(5); 193-198 <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2020.08.001>
6. Ridjab DA, Igvan I, Budiman F, et al. Current evidence for the risk of PR prolongation, QRS widening, QT prolongation, from lopinavir, ritonavir, atazanavir, and saquinavir. A systematic review. *Ridjab et al. Medicine* (2021) 100:31. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000026787>
7. Malaty M, Kayes T, Amarasekera A, Kodsí M, MacIntyre CR, Tan TC. Incidence and treatment of arrhythmias secondary to coronavirus infection in humans: A systematic review. *Eur J Clin Invest.* 2021;51: e13428. <https://doi.org/10.1111/eci.13428>
8. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang T-H (2020) Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of covid-19: A systematic

- review and network metaanalysis. *PLoS Med* 17(12): e1003501. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003501>
9. Liao S-C, Shao S-C, Cheng C-W, Chen Y-C, Hung M-J. Incidence rate and clinical impacts of arrhythmia following covid-19: a systematic review and meta-analysis of 17,435 patients. *Critical Care*. 10 de diciembre de 2020;24(1):690. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03368-6>
  10. Azcona L, Gómez L, García C, Zabalza A. Arritmias Ventriculares. En: *Manual de Enfermería en Arritmias y Electrofisiología* [Internet]. [citado 12 de setiembre de 2021]. Disponible en: [https://www.enfermeriaencardiologia.com/wp-content/uploads/electro\\_04.pdf](https://www.enfermeriaencardiologia.com/wp-content/uploads/electro_04.pdf)
  11. Asenjo G René. Intervalo QT prolongado: un factor de riesgo de muerte súbita frecuentemente olvidado. *Rev Chil Cardiol* [Internet]. 2009 Dic [citado 2021 Sep 12]; 28(4): 397-400. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-85602009000300011&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602009000300011&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602009000300011>.
  12. Aragón-Nogales R, Vargas-Almanza I, Miranda-Novales MG. covid-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr* 2019; 86(6):213-218. doi: 10.35366/91871
  13. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS -CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm*. 2020; 61(2): 63-79. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v61n2/2340-9894-ars-61-02-63.pdf>
  14. Kang Y, Chen T, Mui D, et al. *Heart* 2020;106:1132–1141. 2020; 106:1132–1141. doi:10.1136/heartjnl-2020-317056
  15. Danza Álvaro, Graña Diego, Goñi Mabel, Vargas Andrea, Ruiz-Irastorza Guillermo. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2016 Feb [citado 2022 Nov 24] ; 144( 2 ): 232-240. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872016000200012&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000200012&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200012>.
  16. Cordero A, Escribano D, Bertomeu-González V. Complicaciones cardiovasculares y pronóstico en pacientes con COVID-19. *Rev Esp Cardiol*. 2020;20(E):9-13. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es->

- complicaciones-cardiovasculares-pronostico-pacientes-con-articulo-S1131358720300297. [http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587\(20\)30029-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587(20)30029-7)
17. Manolis AS, Manolis AA and Manolis TA et al., covid-19 infection and cardiac arrhythmias, Trends in Cardiovascular Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.08.002>
  18. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With covid-19 in New York State. JAMA. 23 de junio de 2020;323(24):2493.f
  19. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. 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. 1 de septiembre de 2020;5(9):1036.
  20. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Fishbein J, Qiu M, Mountantonakis SE, et al. Safely Administering Potential QTc Prolonging Therapy Across a Large Health Care System in the covid-19 Era. Circ: Arrhythmia and Electrophysiology [Internet]. noviembre de 2020 [citado 14 de noviembre de 2021];13(11). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.120.008937>
  21. El Ouarradi A, Abdeladim S, Oualim S, Bensahi L, Hafid S, Tazi H, et al. Hydroxychloroquine And Azithromycin As A Treatment Of Covid- 19: Electrocardiogram Variability. Journal of the Saudi Heart Association. 20 de agosto de 2020;32(3):350-7.
  22. O'Connell TF, Bradley CJ, Abbas AE, Williamson BD, Rusia A, Tawney AM, et al. Hydroxychloroquine/Azithromycin Therapy and QT Prolongation in Hospitalized Patients With covid-19. JACC: Clinical Electrophysiology. enero de 2021;7(1):16-25.
  23. Bernardini A, Ciconte G, Negro G, Rondine R, Mecarocci V, Viva T, et al. Assessing QT interval in COVID-19 patients:safety of hydroxychloroquine-azithromycin combination regimen. International Journal of Cardiology. febrero de 2021; 324:242-8.
  24. Tuncer T, Karaci M, Boga A, Durmaz H, Guven S. QT interval evaluation associated with the use of hydroxychloroquine with combined use of

- azithromycin among hospitalised children positive for coronavirus disease 2019. *Cardiol Young*. octubre de 2020;30(10):1482-5.
25. Satlin MJ, Goyal P, Magleby R, Maldarelli GA, Pham K, Kondo M, et al. Safety, tolerability, and clinical outcomes of hydroxychloroquine for hospitalized patients with coronavirus 2019 disease. Adrish M, editor. *PLoS ONE*. 23 de julio de 2020;15(7):e0236778.
26. Jiménez-Jáimez J, Macías-Ruiz R, Bermúdez-Jiménez F, Rubini-Costa R, Ramírez-Taboada J, Flores PIG, et al. Absence of relevant QT interval prolongation in not critically ill COVID-19 patients. *Sci Rep*. diciembre de 2020;10(1):21417.
27. Hsia BC, Greige N, Quiroz JA, Khokhar AS, Daily J, Di Biase L, et al. QT prolongation in a diverse, urban population of covid-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, or azithromycin. *J Interv Card Electrophysiol*. noviembre de 2020;59(2):337-45.
28. Koh HM, Chong PF, Tan JN, Chidambaram SK, Chua HJ. QT prolongation associated with hydroxychloroquine and protease inhibitors in covid-19. *J Clin Pharm Ther*. junio de 2021;46(3):800-6.
29. 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: Arrhythmia and Electrophysiology* [Internet]. junio de 2020 [citado 14 de noviembre de 2021];13(6). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.120.008662>
30. Kelly M, O'Connor R, Townsend L, Coghlan M, Relihan E, Moriarty M, et al. Clinical outcomes and adverse events in patients hospitalised with covid-19, treated with off-label hydroxychloroquine and azithromycin. *Br J Clin Pharmacol*. marzo de 2021;87(3):1150-4.
31. Kirmayr M, Quilodrán C, Valente B, Loezar C, Garegnani L, Franco JVA. The GRADE approach, Part 1: how to assess the certainty of the evidence. *Medwave*. 31 de marzo de 2021;21(02):e8109-e8109.
32. Penson DF, Krishnaswami S, Jules A, Seroogy JC, McPheeters ML. [Figure], Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 [citado 7 de mayo

de 2022]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115843/figure/appe.fm3/>

## ANEXOS

**Anexo 1. Tabla de recolección de datos**

Número	Autor/es	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes (Hombres/mujeres)	Edad (Mediana/Media)	Grupos	Número de pacientes que recibieron	Resultados primarios				Resultados secundarios - Comorbilidades (n) y/o Factores Agregados								Tiempo de Seguimiento	Asociación					
								QTc base (ms)	QTc posttratamiento (ms)	Arritmia Ventricular	QTc prolongado (n)	Tabaquismo	Obesidad	Cáncer	Enf. Renal	Hipertensión	Diabetes	Anticuerpos Monoclonales	Corticoides			Antivirales				
1																										