



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION NORTE DE LA CIUDAD DE MÉXICO
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA
“DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”

Prolongación del intervalo QTc en pacientes sospechosos o confirmados con COVID 19 en tratamiento compasivo con cloroquina, lopinavir/ritonavir y claritromicina o azitromicina en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

PRESENTA

DR. JOSÉ LUIS PARRA HERRERA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JUAN CARLOS DOMÍNGUEZ HERMOSILLO



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dra. Eugenia Dolores Ruíz Cruz

Coordinadora de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.

Dra. Elena Urdez Hernández

Profesora titular del Curso de Infectología, Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.

Dr. Juan Carlos Domínguez Hermosillo

Especialista en Medicina Interna e Infectología, Médico Adscrito al servicio de Infectología adultos del Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.

Dr. José Luis Parra Herrera

Residente de Segundo Año de la Especialidad de Infectología, Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502,
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Lunes, 30 de noviembre de 2020

Dr. JUAN CARLOS DOMÍNGUEZ HERMOSILLO

PRESENTE

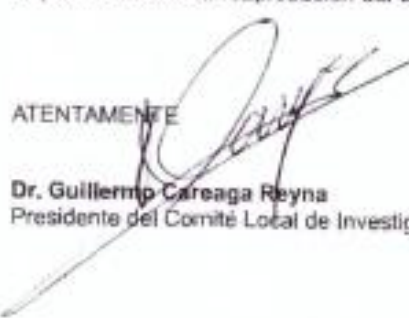
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QTc EN PACIENTES SOSPECHOSOS O CONFIRMADOS CON COVID-19 EN TRATAMIENTO COMPASIVO CON CLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR Y CLARITROMICINA O AZITROMICINA EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3502-133

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Juan Carlos Domínguez Hermosillo.

Matrícula 99314383

Médico adscrito al servicio de Infectología del Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández”, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Paseo de las Jacarandas S/N, colonia La Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Correo electrónico: cardomher@gmail.com. Teléfono: 57245900 ext. 23924.

CODIRECTOR DE TESIS:

Dr. Daniel Fernando Pérez Larios.

Matrícula 99062676

Médico adscrito al servicio de Infectología del Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández”, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Paseo de las Jacarandas S/N, colonia La Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Correo electrónico: danaztor@gmail.com. Teléfono: 57245900 ext. 23924.

TESISTA:

Dr. José Luis Parra Herrera

Matrícula 99016640

Médico Residente de segundo año de Infectología, Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández”, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Paseo de las Jacarandas S/N, colonia La Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Correo electrónico: luizparraf@gmail.com. Teléfono: 9511133019

COLABORADORES:

Dr. Martín Luis Figueroa Velázquez

Matrícula 98273462

Médico Residente de segundo año de Infectología, Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández”, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Dirección: Paseo de las Jacarandas S/N, colonia La Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Correo electrónico: martinfigueroavel@gmail.com. Teléfono: 6621402343

ÍNDICE

RESUMEN	7
MARCO TEÓRICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACIÓN	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
OBJETIVOS	18
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	29
ASPECTOS ÉTICOS	30
RESULTADOS	31
DISCUSION	33
CONCLUSIONES	36
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	42

RESUMEN

Título: PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QTc EN PACIENTES SOSPECHOSOS O CONFIRMADOS CON COVID-19 EN TRATAMIENTO COMPASIVO CON CLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR Y CLARITROMICINA O AZITROMICINA EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

Antecedentes: A finales de diciembre de 2019, surgió en Wuhan, China casos de neumonía atípica causada por un nuevo coronavirus denominado SARs-CoV-2; esta entidad progresó hasta considerarse una emergencia de salud pública internacional. Debido a su actividad antiviral *in vitro* múltiples fármacos fueron evaluados como diana terapéutica, algunos de ellos incluyeron cloroquina, lopinavir/ritonavir y claritromicina o azitromicina; sin embargo, estudios demostraron que, a pesar de su posible utilidad, estos medicamentos tenían efectos adversos cardíacos manifestados como prolongación del intervalo QTc, lo cual predisponía a esta población a la aparición de arritmias ventriculares o muerte súbita. **Objetivo general:** Determinar si existe prolongación del intervalo QTc en pacientes sospechosos o confirmados con COVID-19 que recibieron tratamiento compasivo con cloroquina, lopinavir/ritonavir y claritromicina o azitromicina en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 que recibieron tratamiento con cloroquina, lopinavir/ritonavir y claritromicina o azitromicina durante el 1 de marzo hasta el 17 de junio de 2020. **Resultados:** se incluyeron 107 pacientes, 34 recibieron tratamiento con cloroquina y macrólido (claritromicina o azitromicina) o LPV/r (31.7%) y 73 recibieron tratamiento con cloroquina más macrólido (claritromicina o azitromicina) y lopinavir/ritonavir (68.3%). En 23 pacientes (21.49%) se presentó un QTc de alto riesgo, sin embargo, no hubo eventos de Torsade de pointes o muerte cardíaca súbita. **Conclusiones:** El uso de fármacos como cloroquina, macrólidos y lopinavir/ritonavir pueden prolongar significativamente el intervalo QTc en pacientes con tratamiento compasivo para la COVID-19.

Palabras clave: intervalo QTc, cloroquina, macrólido, lopinavir/ritonavir, COVID-19.

MARCO TEÓRICO

A finales de diciembre de 2019, se reportaron casos de neumonía atípica en la provincia de Wuhan, China [1]; el agente etiológico fue identificado por el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) y nombrado como el coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARs-CoV-2), un virus de ARN monocatenario de sentido positivo que pertenece al género Betacoronavirus de la familia *Coronaviridae*, causante de la enfermedad denominada COVID-19 [2-4].

Para finales de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) había declarado esta entidad como una emergencia de salud pública de importancia internacional [5]. El espectro de la enfermedad varía desde una infección leve en el 81% de los casos, hasta una infección severa y crítica en el 14% y 5%, respectivamente [6]; el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad es mediante reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa reversa (RT-PCR) de muestras respiratorias [7]. Hasta el momento (noviembre 2020) a nivel mundial se han reportado 51,636,989 casos acumulados con 1,275,124 defunciones a nivel mundial con una tasa de letalidad de 2.6% [8]. En nuestro país, a la fecha, se reportan cifras de 978, 531 casos acumulados con 95, 842 defunciones con una tasa de letalidad de 10.4% [9].

Debido a sus efectos antivirales *in vitro*, múltiples fármacos se han propuesto como posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de COVID-19 [10]; dentro de los cuales se encuentran agentes antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), antimicrobianos (azitromicina), antirretrovirales (lopinavir/ritonavir), corticoesteroides, agentes bajo investigación como remdesivir y otros agentes inmunomoduladores [11-17]; sin embargo, se utilizan como tratamiento compasivo o fuera de etiqueta al no contar con ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su eficacia [18].

Algunos de los principales esquemas utilizados como parte de este tratamiento compasivo o fuera de marca han incluido la utilización de cloroquina, lopinavir/ritonavir y antimicrobianos del grupo macrólidos; la cloroquina es un fármaco antimalárico con propiedades inmunomoduladoras, el cual demostró reducir la replicación viral *in vitro* de SARs-CoV-2 [19,20]; esto, mediante un mecanismo de acción que incluye el aumento de pH intravesicular de endosomas y lisosomas lo que resulta en la prevención de tráfico endosómico, enzimas celulares disfuncionales y la síntesis de proteínas alteradas [21]; otro mecanismo propuesto es la interferencia con la glucosilación terminal de la expresión del receptor ACE2 que impide la unión del receptor SARs-CoV-2 y la propagación posterior de la infección [20].

La claritromicina es un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos que actúa como bacteriostático mediante la unión a la subunidad 50s del ribosoma bacteriano inhibiendo la síntesis proteica dependiente de ácido ribonucleico (RNA, por sus siglas en inglés) [22]; es utilizado como tratamiento empírico en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad [23], y se reportaron casos de COVID-19 recuperados exitosamente con el uso concomitante de este antibiótico en combinación con cloroquina [24, 25].

La azitromicina, al igual que la claritromicina, es un antibiótico macrólido, el cual además de sus propiedades antibacterianas, ha mostrado efectos inmunomoduladores y antivirales *in vitro*, con un mecanismo similar a los antimaláricos a través de modificación del pH de endosomas y lisosomas, reduciendo así, la replicación viral [26, 27]. Estudios demostraron su posible utilidad como tratamiento coadyuvante en el manejo de pacientes con COVID-19 al evidenciar mejoría clínica y reducción de la carga viral en pacientes que recibieron terapia combinada con antimaláricos [25, 28, 29].

Lopinavir/ritonavir es una coformulación de lopinavir, un inhibidor de proteasa que previene la escisión mediada por la proteasa del VIH de las poliproteínas *gag* y

gag-pol, y ritonavir un potenciador farmacocinético que inhibe el metabolismo mediado por el CYP3A [30]. Estudios previos *in vitro* e *in vivo* han mostrado su posible utilidad como tratamiento de otros coronavirus al disminuir los síntomas, mejorar los patrones radiológicos y disminuir la carga viral [31-33]. Reportes de casos derivados de la pandemia actual han evidenciado mejoría clínica y disminución de la carga viral en pacientes tratados con esta coformulación [34-36]; sin embargo, también se ha publicado evidencia contradictoria donde no se muestra ningún beneficio [37, 38].

El uso compasivo o fuera de etiqueta de estos fármacos debe basarse en el principio de riesgo-beneficio, debido a que algunos de estos fármacos tienen múltiples efectos adversos siendo los más relevantes y reportados actualmente los referentes a la prolongación del tiempo de repolarización ventricular cardíaca, evidenciado en el electrocardiograma (ECG) convencional como prolongación del intervalo QT [39].

El intervalo QT es la representación electrocardiográfica tanto de la despolarización como de la repolarización de los miocitos cardíacos; su prolongación predispone a la aparición de arritmias ventriculares y muerte cardíaca súbita. La arritmia más relacionada a la prolongación del intervalo QT es la taquicardia ventricular helicoidal o torsión de puntas (*torsades de pointes*, TdP) que puede degenerar rápidamente en fibrilación ventricular [40, 41]. Algunos de los mecanismos por los cuales estos fármacos contribuyen a prolongación del intervalo QT es mediante el bloqueo del canal de potasio del gen hERG e inhibición de la corriente de potasio rectificadora retardada de activación rápida (IKr) en los miocitos cardíacos [42-45].

Para una estimación correcta del intervalo QT, éste se debe corregir de acuerdo a la frecuencia cardíaca representada en el ECG por el intervalo RR, denominándose intervalo QT corregido (QTc); múltiples fórmulas se han validado para la estimación del QTc, entre las cuales se encuentra las ecuaciones de Bazze

Fridericia, Framingham y Hodges, siendo la ecuación de Bazzet la más utilizada [47]. Se recomienda para una correcta medición del intervalo QTc utilizar la derivación DII y V5, tomando como referencia el inicio del complejo QRS y finalización de la onda T (Fig. 1); si no es posible la medición en estas derivaciones, se recomienda utilizar DI o V6. En presencia de ensanchamiento del QRS (p. ej., bloqueo de rama del haz o pacientes portadores de dispositivos de estimulación cardíaca), el QTc puede ajustarse restando la duración del QRS (QRSd) que supera los 100 ms como en la siguiente fórmula: $QTc(\text{ajustado}) = QTc(\text{medido}) - (QRSd - 100)$ [52]; para este fin, un QTc prolongado es definido como un valor de QTc >450 ms en hombres y >460 ms en mujeres [46, 47].

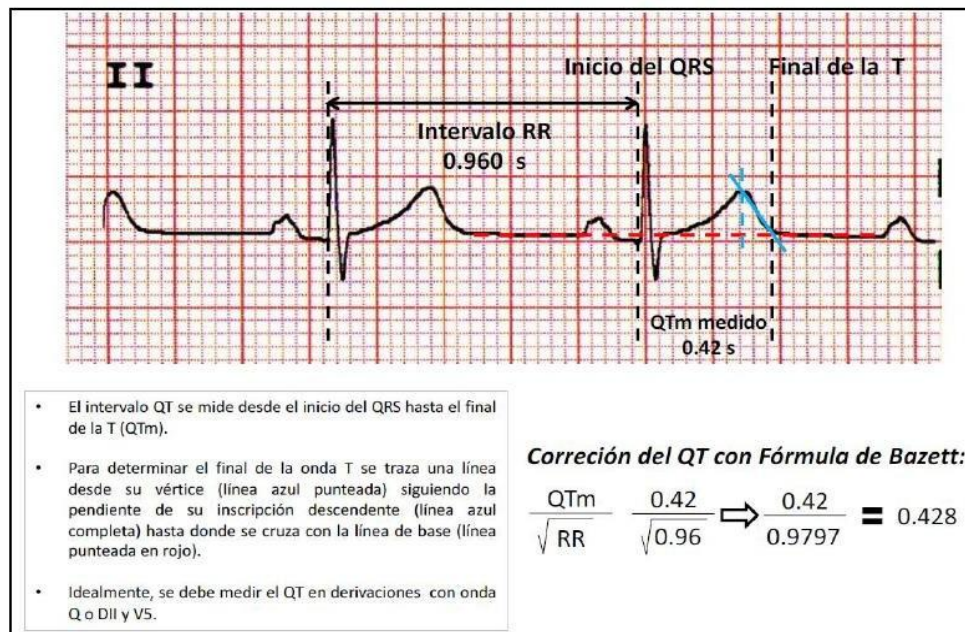


Figura 1. Medición correcta del intervalo QT.

En el año 2013, Tisdale y colaboradores, desarrollaron y validaron una escala de riesgo en individuos que podrían presentar prolongación evidente del intervalo QT secundario a fármacos (Tabla. 1); de acuerdo con los resultados obtenidos se estratificó a los pacientes en tres grupos de riesgo (Tabla. 2): riesgo bajo (0 a 6 puntos) 15% de riesgo de presentar prolongación del intervalo QTc, riesgo medio (7 a 10 puntos) 37% de riesgo de presentar prolongación del intervalo QTc y, riesgo alto (11 a 21 puntos) 73% de riesgo de presentar prolongación del intervalo QTc [48].

Tabla 1. Escala Tisdale para predecir prolongación del intervalo QTc por fármacos.

Factores de riesgo	Puntuación
Edad \geq 68 años	1
Sexo femenino	1
Uso de diuréticos de asa	1
Potasio sérico \leq 3.5 mEq/L	2
QTc al momento de admisión \geq 450ms	2
Infarto agudo al miocardio reciente	2
Uso de un fármaco que prolonga el QT	3
Uso de dos o más fármacos que prolongan el QT	3
Sepsis	3
Insuficiencia cardíaca	3
Puntaje máximo	21

Tabla 2. Riesgo de desarrollar intervalo QTc prolongado según la Escala Tisdale.

Puntaje	Riesgo de presentar prolongación del intervalo QTc	Estratificación de riesgo
0 a 6 puntos	15%	Bajo
7 a 10 puntos	37%	Medio
11 a 21 puntos	73%	Alto

Esta escala demostró ser útil en la predicción de la aparición de intervalo QTc mayor o igual de 500 ms y para determinar un incremento de 60 ms respecto al intervalo QT basal (Δ QTc $>$ 60 ms) en pacientes con puntaje mayor a 11, considerándose QTc prolongado de alto riesgo. Con base en estos resultados, Giudicessi y colaboradores han elaborado un protocolo de manejo para pacientes con COVID-19 con la intención de evitar arritmias ventriculares o muerte cardíaca súbita secundarias a la prolongación

del intervalo QTc por el uso de fármacos [49]. La estratificación del riesgo se basa fundamentalmente en la medición del QT con las siguientes recomendaciones:

- Pacientes con QTc menor de 460 ms son el grupo de bajo riesgo para arritmias ventriculares y muerte cardíaca súbita; en ellos, se puede iniciar el tratamiento.
- Pacientes con QTc entre 460 ms y 500 ms son el grupo de riesgo moderado para arritmias ventriculares y muerte cardíaca súbita; en ellos, se debe vigilar estrechamente variables que alargan el QT como el uso de otros fármacos, alteraciones electrolíticas, etc.
- Pacientes con QTc \geq de 500 ms son el grupo de riesgo alto para arritmias ventriculares y muerte cardíaca súbita; en ellos, debe usarse el tratamiento únicamente si el beneficio supera el riesgo.

Con base en el estudio realizado por Broek y cols., en una cohorte de 95 pacientes con sospecha de COVID-19 en tratamiento con monoterapia con cloroquina, se realizó la toma de ECG basal y ECG de control para evaluar el grado de prolongación de QTc inducido por cloroquina; los resultados demostraron que en 22 pacientes (23%) hubo prolongación del intervalo QTc por encima de 500ms, confiriéndoles alto riesgo de arritmias ventriculares o muerte cardíaca súbita [50]. Cabe mencionar, que esta estadística cambia discretamente según el tipo de antimalárico utilizado, y dependiendo si se realiza terapia combinada con otros fármacos; es así que, Saleh y cols., reportaron en una cohorte prospectiva con 201 pacientes una prolongación máxima del intervalo QTc mayor en aquellos pacientes tratados con terapia combinada (cloroquina o hidroxiclороquina y azitromicina) en comparación a los tratados con monoterapia (cloroquina o hidroxiclороquina) con un valor de $p=0.004$. Sin embargo, al comparar los grupos con respecto a prolongación del QTc >500 ms, se reportaron 7 pacientes (8.6%) en el grupo con monoterapia y 11 pacientes (9.2%) en el grupo con terapia combinada, con un valor de $p=1.00$ [51].

Otros datos publicados recientemente, los realizó Mercurio y cols., en una cohorte con 90 pacientes que recibieron tratamiento con hidroxiclороquina, de los cuales, 53 (59%) recibieron tratamiento concomitante con azitromicina reportando en el

grupo con monoterapia 7 pacientes (19%) con QTc prolongado >500ms y 11 pacientes (21%) en el grupo de terapia combinada con QTc prolongado >500ms; al hacer el análisis de la duración del QTc en el ECG de control con respecto al ECG basal (Δ QTc), se encontró que 10 de los 90 pacientes (11%) tuvieron prolongación del QTc >60ms, confiriendo también un alto riesgo de arritmias ventriculares [52].

Tal parece que este efecto sobre el intervalo QTc puede ir en relación con la dosis administrada; Borba y cols., realizaron un ensayo clínico paralelo, doble enmascarado, aleatorizado, de fase IIb con 81 pacientes para evaluar la seguridad y eficacia de cloroquina a dosis alta (600mg dos veces por día) y dosis baja (450mg dos veces por día), se asignaron 41 pacientes (50.6%) al grupo de dosis alta y 40 (49.4%) al grupo de dosis baja, los resultados preliminares sugieren que la dosis alta de cloroquina no debe recomendarse por sus posibles riesgos de seguridad, esto debido a que en el grupo de dosis alta se reportaron 7 pacientes (18.9%) con QTc >500ms, de los cuales 2 (2.7%) presentaron taquicardia ventricular; con respecto al grupo de dosis baja se reportaron 4 pacientes (11.1%) con QTc >500ms sin presencia de otras alteraciones electrocardiográficas [53].

El uso de estos fármacos como tratamiento compasivo de COVID-19, fue implementado en diversas instituciones de salud; sin embargo, estos medicamentos y sus combinaciones tuvieron importantes efectos adversos siendo de relevancia los descritos a nivel cardíaco, por lo que fue imprescindible mantener una estrecha vigilancia electrocardiográfica para así detectar a pacientes con alto riesgo de presentarlos, pudiendo evitar desenlaces fatales. Es por esto, que la OMS, el 17 de junio de 2020, anunció la interrupción de estos medicamentos para el uso compasivo de la COVID-19, ya que no modificaba la mortalidad en estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A finales de diciembre de 2019, surgen reportes de casos de neumonía atípica en China identificándose a un nuevo coronavirus como el agente etiológico, denominado SARs-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19. Hasta el momento (noviembre 2020) a nivel mundial se han reportado 51,636,989 casos acumulados con 1,275,124 defunciones a nivel mundial con una tasa de letalidad de 2.6%. En nuestro país, a la fecha, se reportan cifras de 978, 531 casos acumulados con 95, 842 defunciones con una tasa de letalidad de 10.4%.

Debido a sus efectos antivirales *in vitro*, múltiples fármacos se utilizaron como opciones terapéuticas, dentro de los cuales, se encuentran agentes antimaláricos, antimicrobianos, antirretrovirales, corticoesteroides, y otros agentes inmunomoduladores. Sin embargo, algunos de estos fármacos o la combinación de ellos presentaron importantes efectos adversos a nivel cardíaco manifestados en el ECG por prolongación del intervalo QTc, lo que predispone a arritmias ventriculares y muerte cardíaca súbita.

De acuerdo con las políticas internacionales y nacionales de tratamiento al inicio de la pandemia, en nuestro Hospital, los pacientes que ingresaban con cuadro sospechoso o confirmado de COVID 19 durante los meses de marzo a junio de 2020 recibieron tratamiento compasivo con cloroquina, lopinavir/ritonavir y claritromicina o azitromicina, de acuerdo con la severidad de su enfermedad. Hasta el momento, en nuestra Unidad no se cuenta con evidencia científica que sustente la prolongación del intervalo QTc con el uso de estos fármacos; por lo que, el presente estudio, tiene como objetivo determinar los efectos en el intervalo QT en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 tratados con diferentes esquemas farmacológicos; así como, establecer las principales características clínicas predisponentes.

JUSTIFICACIÓN

El identificar a los pacientes con prolongación del intervalo QTc, nos ayudará a estratificarlos en alto riesgo de presentar arritmias ventriculares o muerte cardíaca súbita, lo que permitirá tomar acciones para prevenir dichas arritmias a largo plazo en estos pacientes; así como ofrecer un tratamiento oportuno y evitar desenlaces fatales.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe prolongación del intervalo QTc en pacientes sospechosos o confirmados con COVID-19 que recibieron tratamiento compasivo con cloroquina, lopinavir/ritonavir y claritromicina o azitromicina en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza?

OBJETIVOS

- **Objetivo General**

- Determinar si existe prolongación del intervalo QTc en pacientes sospechosos o confirmados con COVID-19 que recibieron tratamiento compasivo con cloroquina, lopinavir/ritonavir y claritromicina o azitromicina en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza.

- **Objetivos Específicos.**

- Determinar los principales esquemas farmacológicos asociados a prolongación del intervalo QTc en pacientes sospechosos o confirmados con COVID-19 que recibieron tratamiento compasivo.
- Determinar las principales características clínicas asociadas con prolongación del intervalo QTc en pacientes sospechosos o confirmados con COVID-19.

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Hipótesis nula.

No existe prolongación del intervalo QTc en pacientes sospechosos o confirmados con COVID-19 que recibieron tratamiento compasivo con cloroquina, lopinavir/ritonavir y claritromicina o azitromicina en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza.

Hipótesis alterna.

Existe prolongación del intervalo QTc en pacientes sospechosos o confirmados con COVID-19 que recibieron tratamiento compasivo con cloroquina, lopinavir/ritonavir y claritromicina o azitromicina en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Según su finalidad: Descriptivo

Secuencia temporal: Longitudinal

Control de la asignación de la variable: Observacional

Inicio según la cronología de la variable: Retrospectivo.

2. Población de estudio

Universo: Pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 y que recibieron tratamiento compasivo con cloroquina, lopinavir/ritonavir y claritromicina o azitromicina en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza durante los meses de marzo a junio de 2020.

Ámbito geográfico: Área de hospitalización del Servicio de Infectología del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México.

Temporalidad: Se recabaron los datos del expediente clínico de los pacientes que fueron ingresados con sospecha o confirmación de COVID-19 durante el 1 de marzo al 17 de junio de 2020. La información se recabó de los expedientes una vez que el protocolo fue autorizado por el Comité.

3. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años con sospecha o confirmación de COVID-19 mediante técnica de RT-PCR que recibieron tratamiento con al menos uno de los fármacos considerados como tratamiento compasivo (cloroquina, lopinavir/ritonavir, claritromicina o azitromicina).
- Pacientes con información completa en su expediente clínico y/o electrónico con respecto a los datos sociodemográficos, clínicos y de

laboratorio.

- Pacientes con EKG dentro de las primeras 24hrs de su hospitalización y EKG de control a las 48-72hrs.

Criterios de no inclusión

- Pacientes que al momento de su ingreso estuvieran en tratamiento previo con antiarrítmicos.
- Pacientes con antecedente de síndrome de QTc prolongado.

Criterios de Eliminación

- Presencia de hipokalemia severa
- Pacientes sin EKG dentro de las primeras 24hrs de su hospitalización y/o sin EKG de control a las 48-72hrs.
- Pacientes que les hayan suspendido algunos de los fármacos considerados como tratamiento compasivo antes de la realización del ECG de control.
- Pacientes que no contaban con la información completa en su expediente clínico y/o electrónico.

4. Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia para lo cual se seleccionaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el período de tiempo establecido.

5. Variables del estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo
Sexo	Conjunto de características que una sociedad asigna a hombres y mujeres	Asignado por el investigador basados en el fenotipo.	Hombre, Mujer	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años cumplidos referidos por el paciente.	Años cumplidos	Cuantitativa discreta
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica caracterizada	Diagnóstico previo documentado en	Si, No	Cualitativa nominal

	por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea normal.	expediente o referido por el paciente.		
Diabetes mellitus	Conjunto de trastornos metabólicos caracterizados por concentraciones elevadas de glucosa en la sangre.	Diagnóstico previo documentado en expediente o referido por el paciente.	Si, No	Cualitativa nominal
Obesidad	Enfermedad sistémica, crónica, multifactorial caracterizada por exceso de grasa corporal	Índice de masa corporal mayor de 30	Si, No	Cualitativa nominal
Comorbilidad	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Presencia de enfermedad subyacentes previas a ingreso a hospitalización	Si, No	Cualitativa nominal

RT-PCR SARS CoV- 2	Método molecular para identificación de SARS-COV-2	Diagnóstico previo o durante hospitalización documentado en expediente	Positivo, Negativo.	Cualitativa nominal
Frecuencia cardíaca en ECG	Cantidad de latidos por unidad de tiempo, basada en la cantidad de contracciones de los ventrículos, manifestados por números de complejos QRS	Numero de latidos en un minuto calculado por ECG	Latidos por minuto	Cuantitativa discreta
Intervalo RR	Es el tiempo transcurrido entre los complejos QRS manifestado en milisegundos.	Tiempo en milisegundos del R de un complejo QRS al R del siguiente complejo QRS	Tiempo en milisegundos	Cuantitativa continua
Intervalo QT	El intervalo QT indica la duración total del ciclo ventricular, desde cuando la primera célula se despolariza hasta la	Tiempo en milisegundos desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T	Tiempo en milisegundos	Cuantitativa continua

	repolarización de la última célula.			
Intervalo QTc	Representa una medición dinámica del tiempo requerido para restablecer el sistema eléctrico del corazón corregido por la frecuencia cardíaca.	Tiempo en milisegundos del intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca mediante la ecuación de Bazett.	Tiempo en milisegundos	Cuantitativa continua
Cloroquina	Es un fármaco del grupo de las aminoquinolinas que se utiliza en el tratamiento o prevención de la malaria, así como en determinadas enfermedades autoinmunitarias.	Uso de cloroquina como tratamiento compasivo en caso sospechoso o confirmado por COVID-19.	Sí, no	Cualitativa nominal
Azitromicina	Antibiótico de amplio espectro del grupo de los macrólidos que actúa contra varias bacterias	Uso de azitromicina como tratamiento compasivo en caso sospechoso o	Sí, no	Cualitativa nominal

	grampositivas y gramnegativas.	confirmado por COVID-19.		
Claritromicina	Antibiótico de amplio espectro del grupo de los macrólidos que actúa contra varias bacterias grampositivas y gramnegativas.	Uso de claritromicina como tratamiento compasivo en caso sospechoso o confirmado por COVID-19.	Sí, no	Cualitativa nominal
Lopinavir/ritonavir	Es un medicamento inhibidor de proteasa de combinación en dosis fija para el tratamiento y la prevención del VIH/SIDA.	Uso de lopinavir/ritonavir como tratamiento compasivo en caso sospechoso o confirmado por COVID-19.	Sí, no	Cualitativa nominal
Escala Tisdale	Escala para la prolongación del intervalo QTc, predice el riesgo de prolongación del intervalo QT > 500 ms en pacientes hospitalizados.	Puntaje obtenido mediante escala de Tisdale para predecir grupos de riesgo	Bajo riesgo, moderado riesgo, alto riesgo	Cualitativa ordinal

6. Descripción del estudio

Se seleccionaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que fueron hospitalizados del 1 de marzo hasta el 17 de junio de 2020 como caso sospechoso o confirmado de COVID-19 en el servicio de Infectología adultos del Hospital de Infectología. Se revisaron los expedientes clínicos y/o electrónico para recabar información como edad, sexo, comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, cardiopatías previas. Asimismo, se revisó en el mismo expediente clínico si el paciente recibió tratamiento compasivo con al menos 1 de los siguientes fármacos a las dosis recomendadas por los lineamientos del Instituto Mexicano del Seguro Social (ver anexos).

- Cloroquina fosfato a dosis de 1050 mg al día, divididos en dos tomas cada 12 horas por dos días y posteriormente 600 mg divididos en dos tomas cada 12 horas por 5 días.
- Lopinavir/ritonavir a dosis de 400/100 mg cada 12 horas durante 14 días.
- Azitromicina a dosis de 500 mg el primer día, seguido por 250 mg por 4 días o claritromicina 500mg cada 12 horas por 5 días.

Posterior a la captación de estos datos, se corroboró la existencia de EKG basal en el expediente clínico, el cual se realizó por parte del personal de electrofisiología como parte del abordaje integral del paciente con COVID-19 dentro de las primeras 24 horas de su hospitalización, así como en las siguientes 48 a 72 horas del ECG inicial; Se determinó la frecuencia cardíaca de acuerdo con la duración del intervalo RR, el cual se midió desde el inicio de una onda R hasta el inicio de la onda R siguiente y se registró su duración en milisegundos, asimismo se determinó la duración del intervalo QT, tomando como referencia el inicio del QRS y hasta el final de la onda T; se utilizó la ecuación de Bazett para calcular el intervalo QTc en cada uno de los electrocardiogramas, preferentemente en la derivación DII o V5, en caso de no poderse visualizar, se utilizó DI, V6 o aquella en la que mejor se visualizó el intervalo QT. Todos estos datos a analizar en el EKG se realizaron tanto en el de las 24 horas de ingreso como en el de las 48-72 horas posterior al inicio del tratamiento con la finalidad de valorar si hubo o no prolongación del intervalo QT. La información se recabó del expediente clínico

y se registró en la hoja de recolección de datos.

En los casos en que se detectó un intervalo QTc mayor a 500 ms o $\Delta\text{QTc} > 60$ ms, se consideró como prolongación de dicho intervalo.

7. Análisis estadístico

Análisis descriptivo. Se utilizó estadística descriptiva para analizar las características basales de los pacientes: frecuencias, medianas y rangos intercuartilares, debido a la distribución anormal de los datos con la prueba de kolmogorov- smirnov.

Análisis univariado. Las variables categóricas se compararon con χ^2 o prueba exacta de Fisher y las continuas con prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas para observar diferencias entre el intervalo RR, QT y QTc basal y posterior al tratamiento. Valor de p significativamente estadístico < 0.05 .

Se obtuvo la razón de momios (RM) con la finalidad de analizar las variables y su magnitud del riesgo de presentar la prolongación del intervalo QT en la población expuesta (tratamiento).

La captura y procesamientos de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS versión 25.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS.

- Investigador responsable: Dr. Juan Carlos Domínguez Hermosillo, médico infectólogo adscrito al Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”; sus actividades consistieron en la revisión como asesor metodológico de la tesis.
- Investigador asociado: Dr. José Luis Parra Herrera, médico residente de segundo año de la especialidad en Infectología del Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional “La Raza”; su función fue la planeación, elaboración de la tesis, recolección de datos, realización del análisis estadístico y redacción del manuscrito final.
- Colaboradores: Dr. Martín Luis Figueroa Velázquez, médico residente de segundo año de la especialidad en Infectología del Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional “La Raza”; su función fue recolección de datos. Dr. Daniel Fernando Pérez Larios, médico infectólogo adscrito al Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”; sus actividades consistieron en la revisión final del manuscrito.

RECURSOS MATERIALES.

- Expedientes clínicos y/o expedientes electrónicos.
- Material bibliográfico recopilado.
- Hojas de recolección de datos.
- Papelería, computadora con programa Excel para elaboración de hoja de datos para registro de la información recopilada y programa estadístico SPSS versión 24 para el análisis de la información, impresora, paquete para análisis estadístico.

RECURSOS FINANCIEROS.

- Recursos propios del investigador.
- Recursos propios de la unidad.
- **No se requirió de ningún tipo de financiamiento externo.**

FACTIBILIDAD.

Fue factible la realización de esta tesis, ya que el instituto cuenta con todos los recursos físicos y materiales necesarios; no se generó ningún costo extraordinario.

ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones, incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para la investigación con seres humanos, en México cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la Salud y protección de los datos personales.

El presente trabajo de investigación se apega a la “Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de los datos. La confidencialidad de los datos del paciente fue garantizada mediante la asignación de números o folios consecutivos que solo los investigadores identificaron, para brindar la seguridad de que se mantenía la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

El presente trabajo de investigación se ajusta a las normas éticas e institucionales de este Hospital con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en Salud: título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Selección I. Asimismo, se clasificó como sin riesgo, por lo que no requirió consentimiento informado, debido a que solo se revisaron datos de los expedientes clínicos, siendo de categoría I.

RESULTADOS

Del 1 de marzo al 17 de junio de 2020 se incluyeron 107 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. En cuanto a las características basales de la población, la mediana de edad fue 54 años (rango entre 45 a 62 años) y el sexo femenino fue discretamente mayor (50.5%). Las principales comorbilidades asociadas fueron obesidad (48.6%), diabetes mellitus (29.9%) e hipertensión arterial sistémica (26.2%); bioquímicamente los principales hallazgos fueron la linfopenia, hiperglucemia e hiperfibrinogenemia. (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales y demográficas	
Característica	Valor
Edad (años) – mediana (IQR)	54 (45-62)
Mujer – n° (%)	54 (50.5)
Comorbilidades – n° (%)	
Obesidad	52 (48.6)
Diabetes mellitus	32 (29.9)
Hipertensión arterial sistémica	28 (26.2)
Asma/EPOC	6 (5.6)
Hipotiroidismo	5 (4.7)
Cardiopatía isquémica crónica	4 (3.7)
Otras comorbilidades*	9 (8.4)
Resultados de laboratorio – mediana (IQR)	
Hemoglobina – g/dL	15.4 (13.7– 16.6)
Plaquetas – 10³/mm³	247.5 (185.7 – 303.2)
Leucocitos – por mm³	8,450 (6,675 – 12,500)
Linfocitos – por mm³	955 (677.5 – 1,270)
Neutrófilos – por mm³	6,710 (4,872.5 – 9,637.5)
Glucosa – mg/dL	133.5 (106.7 – 183.5)
Urea – mg/dL	31.1 (25 – 49.7)
Creatinina – mg/dL	0.91 (0.80 – 1.19)
ALT – U/L	40.5 (25.7 – 66.2)
AST – U/L	45 (34 – 66.7)
Bilirrubina total – mg/dL	0.60 (0.45 – 0.80)
Sodio – mmol/L	137.2 (134.3 – 139.9)
Potasio – mmol/L	4.0 (3.75 – 4.3)
Cloro – mmol/L	96.6 (93.5 – 100.2)
Fibrinógeno – mg/dL	1072.1 (837.6 – 1267.9)

* Artritis reumatoide, epilepsia, embarazo, enfermedad renal crónica, cáncer, VIH.

De los 107 pacientes incluidos, 34 recibieron biterapia con cloroquina y macrólido (claritromicina o azitromicina) o LPV/r (31.7%) y 73 recibieron terapia triple con cloroquina más macrólido (claritromicina o azitromicina) y lopinavir/ritonavir (68.3%). Hubo prolongación del QTc >500ms en 5 pacientes del grupo con dos fármacos (4.6%) y en 13 pacientes del grupo con tres fármacos (12.1%); se presentaron 5 pacientes (4.6%) con QTc <500ms pero con Δ QTc >60ms (Tabla 2).

Tabla 2. Esquemas farmacológicos				
Esquema	Pacientes	Prolongación del QTc >500ms	ΔQTc >60ms	Total
Terapia doble* – n° (%)	34 (31.7)	5 (14.7)	1 (2.9)	6 (17.6)
Terapia triple † – n° (%)	73 (68.3)	13 (17.8)	4 (5.4)	17 (23.2)
Total	107 (100)	18 (16.8)	5 (4.6)	23 (21.4)

*Cloroquina+ macrólido (claritromicina o azitromicina) o LPV/r.

† Cloroquina + macrólido (claritromicina o azitromicina) + LPV/r.

Al comparar el intervalo QTc antes y después del tratamiento tanto en el grupo de dos y tres fármacos respectivamente, hubo significancia estadística con valores de $p < 0.05$ (Tabla 3).

Tabla 3. Intervalo QTc antes y durante el tratamiento con cloroquina.			
Esquema	Pacientes – n° (%)	Intervalo QTc (ms) antes del tratamiento – mediana (IQR)	Intervalo QTc (ms) después del tratamiento – mediana (IQR)
Terapia doble			
Sin prolongación de QTc	28 (26.1)	0.436 (0.410 – 0.450)	0.441 (0.426 – 0.464)
Prolongación de QTc	6 (5.6)	0.425 (0.405 – 0.481)	0.519 (0.500 – 0.554)
Valor p		0.917	0.028
Terapia triple			
Sin prolongación de QTc	56 (52.3)	0.436 (0.426 – 0.459)	0.446 (0.424 – 0.468)
Prolongación de QTc	17 (15.8)	0.437 (0.404 – 0.464)	0.500 (0.495 – 0.517)
Valor p		0.570	0.001

Tanto en el análisis de regresión univariado como en el multivariado, ninguna de las comorbilidades se asoció con tener un QTc de alto riesgo durante el tratamiento compasivo para la COVID 19 (Tabla 4).

Tabla 4. Regresión logística univariada.			
Variable	Valor p	OR	95% IC
Edad	0.53	0.98	0.94-1.03
Género	0.30	0.55	0.27- 1.42
Obesidad	0.07	0.48	0.18- 1.26
Diabetes mellitus	0.24	1.70	0.65- 4.47
Hipertensión arterial sistémica	0.71	0.73	0.24- 2.21
Asma/EPOC	0.92	0.71	0.08- 6.47
Hipotiroidismo	0.92	0.90	0.09- 8.55
Cardiopatía isquémica crónica	0.16	3.90	0.51- 29.36

DISCUSIÓN

El tratamiento compasivo para la COVID-19 con cloroquina, macrólidos y / o LPV/r, se ha asociado con múltiples efectos adversos, siendo uno de los más relevantes, la prolongación del tiempo de repolarización ventricular cardíaca manifestado electrocardiográficamente como prolongación del intervalo QTc [39]; considerándose de alto riesgo con cifras mayores a 500ms o $\Delta QTc > 60ms$, predisponiendo a la presencia de *torsades de pointes* y muerte cardíaca súbita [40,41]. Algunos de los mecanismos por los cuales estos fármacos contribuyen a prolongación del intervalo QT es mediante el bloqueo del canal de potasio del gen hERG e inhibición de la corriente de potasio rectificadora retardada de activación rápida (IKr) en los miocitos cardíacos [42-45].

A pesar de los datos publicados internacionalmente referentes a las alteraciones de repolarización cardíaca en pacientes con manejo compasivo para la COVID-19, en México las características de la población difieren con respecto a la de otros países, por lo cual era necesario determinar dichas alteraciones electrocardiográficas en la población mexicana.

En nuestro estudio la población tuvo una mediana de edad de 54 años, lo cual difiere discretamente con respecto a lo reportado por Broek y cols., donde la mediana de edad fue 65 años; por su parte, Saleh y cols., reportaron una mediana de 58.5 años; cabe destacar, que en nuestro estudio la mayoría de la población fueron mujeres en un 50.5%, en contraste a lo reportado por estos dos últimos autores, quienes reportaron mayor número de pacientes del sexo masculino en un 66 y 57%, respectivamente. Algunas similitudes con respecto a la literatura internacional fue que las principales comorbilidades asociadas fueron obesidad en casi la mitad de los casos (48.6%), diabetes mellitus (29.9%) e hipertensión arterial sistémica (26.2%), principalmente; sin embargo, hubo pacientes con artritis reumatoide, epilepsia, embarazo, enfermedad renal crónica, cáncer e infección por VIH. Con respecto a los datos basales bioquímicos, la linfopenia, hiperglucemia e hiperfibrinogenemia fueron los más relevantes.

Estudios previos han demostrado la prolongación del intervalo QTc en pacientes que recibieron tratamiento compasivo con alguno de los fármacos previamente mencionados; en el estudio realizado por Broek y cols., en una cohorte de 95 pacientes con sospecha de COVID-19 en tratamiento con monoterapia con cloroquina, se evidenció que en 22 pacientes (23%) hubo prolongación del intervalo QTc por encima de 500ms [50]. En nuestro estudio no reportamos la

prolongación en monoterapia debido a que, de acuerdo con las guías institucionales, los pacientes debían recibir terapia combinada de cloroquina con macrólido y / o LPV/r, incluso, en la mayoría de los casos se utilizaron los tres fármacos de forma concomitante.

Mercurio y cols., reportaron en una cohorte con 90 pacientes que recibieron tratamiento con hidroxiclороquina, de los cuales, 53 (59%) recibieron tratamiento concomitante con azitromicina reportando en el grupo con monoterapia 7 pacientes (19%) con QTc prolongado >500ms y 11 pacientes (21%) en el grupo de terapia combinada con QTc prolongado >500ms; al hacer el análisis de la duración del QTc en el ECG de control con respecto al ECG basal (Δ QTc), se encontró que 10 de los 90 pacientes (11%) tuvieron prolongación del QTc >60ms, confiriendo también un alto riesgo de arritmias ventriculares [52]. De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el grupo de terapia combinada con dos fármacos hubo prolongación del QTc en 5 de los 34 pacientes (14.7%) y en 13 de los 73 pacientes (17.8%) que recibieron tres fármacos; en 5 pacientes del total de pacientes se presentó un Δ QTc >60ms que representó un 4.6%.

Otros datos publicados por Saleh y cols., reportaron en una cohorte prospectiva con 201 pacientes una prolongación máxima del intervalo QTc mayor en aquellos pacientes tratados con terapia combinada (cloroquina o hidroxiclороquina y azitromicina) en comparación con los tratados con monoterapia (cloroquina o hidroxiclороquina) con un valor de $p=0.004$. Sin embargo, al comparar los grupos con respecto a prolongación del QTc >500ms, se reportaron 7 pacientes (8.6%) en el grupo con monoterapia y 11 pacientes (9.2%) en el grupo con terapia combinada, con un valor de $p=1.00$ [51]. En nuestra cohorte, al igual que lo reportado por Saleh y cols., al comparar el intervalo QTc antes y después del tratamiento, tanto en el grupo de dos como en el de tres fármacos, hubo significancia estadística con valores de $p < 0.05$, incluso al comparar el QTc entre ambos grupos hubo significancia estadística. Es posible que a mayor número de fármacos se refleje un efecto acumulado o sinergismo a nivel cardíaco, ya que la terapia triple tuvo mayor número de casos de prolongación del QTc en comparación con los pacientes que recibieron solo dos fármacos.

Nuestro estudio demostró que el tratamiento compasivo con cloroquina, macrólidos y LPV/r, resultó en un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante en el intervalo QTc. De acuerdo con los resultados obtenidos pudimos determinar la prolongación del intervalo QTc de alto riesgo en 21.4% de pacientes que recibieron tratamiento compasivo, comparándose con las cifras

reportadas en la literatura internacional. El esquema terapéutico que incluyó tres fármacos fue en el que hubo el mayor porcentaje de los casos de prolongación del QTc.

Como fortalezas de este estudio, podemos destacar que el tamaño de muestra es equiparable a estudios internacionales sobre este tema, y es el primero en estudiar el potencial de prolongación del QTc en el contexto del tratamiento compasivo para la COVID-19 en población mexicana.

Algunas de las limitaciones, fue la naturaleza retrospectiva del estudio y la falta de información completa en los expedientes clínicos, principalmente por ausencia de ECG de ingreso o control; en otros casos hubo la presencia de artificios en el ECG que imposibilitaron su lectura. Por otra parte, debido a la falta de equipos de electrocardiografía móvil, estos se realizaron de forma manual por el personal de electrofisiología, lo cual pudo representar mayor exposición para el personal de salud.

Actualmente se sabe que estos fármacos no mostraron beneficio alguno en el tratamiento para la COVID-19; sin embargo, los resultados obtenidos en nuestro estudio podrían servir como referencia y extrapolarse en pacientes que reciben tratamientos farmacológicos similares por alguna otra condición médica.

CONCLUSIONES

El uso de fármacos como cloroquina, macrólidos y lopinavir/ritonavir pueden prolongar significativamente el intervalo QTc en pacientes con tratamiento compasivo para la COVID-19; hasta 21.5% pueden presentar estas alteraciones de la repolarización cardíaca. Los esquemas terapéuticos que incluyen los tres fármacos son los que se asociaron con prolongación del intervalo QTc en el mayor porcentaje de los casos. Por lo anterior, el monitoreo electrocardiográfico es imprescindible en los pacientes a los que se prescriben estos fármacos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	2020				2021							
	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
Elaboración del protocolo de investigación	R	R										
Revisión y corrección del protocolo de investigación		R	R									
Aprobación por SIRELCIS				R								
Recolección de datos					R	R						
Análisis de la información							R	R				
Redacción del informe final									R			
Publicación de la tesis												P

R: realizado; P: programado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lu H, Stratton CW, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* [Internet]. Wiley; 2020; 92(4):401–2. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25678>.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2020; 382(8):727–33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
3. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. Informa UK Limited; 2020; 9(1):221–36. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
4. World Health Organization, WHO Director-General’s Remarks at the Media Briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020, (2020) <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
5. World Health Organization, Novel Coronavirus(2019-nCoV), Situation Report – 11 (2020).
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2020; 323(13):1239. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
7. Pfefferle S, Reucher S, Nörz D, Lütgehetmann M. Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system. *Eurosurveillance* [Internet]. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC); 2020; 25(9). <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000152>.
8. World Health Organization, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 96 (2020).
9. COVID-19 Tablero México. COVID - 19 Tablero México. 2020. Available from: <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
10. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
11. 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):72-73. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
12. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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). *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
13. Chu CM. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* [Internet]. BMJ; 2004; 59(3):252–6. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>.
14. Wilde AH de, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, Nieuwkoop S van, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-Approved Compound Library Identifies Four Small-Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in Cell Culture. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. American Society for Microbiology; 2014; 58(8):4875–84. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.03011-14>.
15. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.

16. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Medicine and Infectious Disease* [Internet]. Elsevier BV; 2020; 34:101615. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101615>.
17. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2020; 202005615. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
18. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4742>.
19. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2020; 30(3):269–71. <http://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
20. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine Is a Potent Inhibitor of SARS Coronavirus Infection and Spread. *Virology* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2005; 2(1):69. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>.
21. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. Elsevier BV; 2003; 3(11):722–7. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5).
22. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Review of Macrolides (Azithromycin, Clarithromycin), Ketolids (Telithromycin) and Glycylcyclines (Tigecycline). *Medical Clinics of North America* [Internet]. Elsevier BV; 2011; 95(4):761–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mena.2011.03.012>.
23. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. American Thoracic Society; 2019; 200(7):e45–67. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
24. Millán-Oñate J, Millan W, Mendoza LA, Sánchez CG, Fernandez-Suarez H, Bonilla-Aldana DK, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a patient from Colombia after receiving chloroquine and clarithromycin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2020; 19(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12941-020-00358-y>.
25. Ohe M, Shida H, Jodo S, Kusunoki Y, Seki M, Furuya K et al. Macrolide treatment for COVID-19: Will this be the way forward?. *BioScience Trends*. 2020;. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.03058>
26. Parnham MJ, Haber VE, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. Elsevier BV; 2014; 143(2):225–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.003>.
27. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID- 19. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. Wiley; 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/CPT.1857>.
28. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious Disease* [Internet]. Elsevier BV; 2020; 34:101663. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>.
29. Gautret P, Lagier J-C, 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. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. Elsevier BV; 2020; 105949. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
30. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/Ritonavir. *Drugs* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2003; 63(8):769–802. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200363080-00004>.
31. Chu CM. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* [Internet]. BMJ; 2004; 59(3):252–6. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>.
32. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of

- Common Marmoset. *J Infect Dis* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2015; 212(12):1904–13. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiv392>.
33. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MML, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003(9):399-406.
 34. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2020; 323(15):1488. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3204>.
 35. Lim J, Jeon S, Shin H-Y, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci* [Internet]. Korean Academy of Medical Sciences; 2020; 35(6). <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>.
 36. Ye X-T, Luo Y-L, Xia S-C, Sun Q-F, Ding J-G, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. Verduci Editore s.r.l.; 2020; 24(6):3390–6. http://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20706.
 37. Cheng C-Y, Lee Y-L, Chen C-P, Lin Y-C, Liu C-E, Liao C-H, et al. Lopinavir/ritonavir did not shorten the duration of SARS CoV-2 shedding in patients with mild pneumonia in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* [Internet]. Elsevier BV; 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.032>.
 38. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2020; 382(19):1787–99. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
 39. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc Interval in Exploratory COVID-19 Treatment. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. Elsevier BV; 2020; 75(20):2623–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.016>.
 40. 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. *Canadian Journal of Cardiology* [Internet]. Elsevier BV; 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.003>.
 41. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Ackerman MJ. The QT Interval. *Circulation* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2019; 139(24):2711–3. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039598>.
 42. Gupta P, Gurav P, Chaudhari G, Gatne M, Khobragade S, Shingatgeri V. Assessment of proarrhythmic activity of chloroquine in in vivo and ex vivo rabbit models. *J Pharmacol Pharmacother* [Internet]. Medknow; 2013; 4(2):116. <http://dx.doi.org/10.4103/0976-500X.110892>.
 43. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. Elsevier BV; 2007; 7(8):549–58. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70187-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70187-1).
 44. Owens RC Jr. QT Prolongation with Antimicrobial Agents. *Drugs* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2004; 64(10):1091–124. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200464100-00005>.
 45. Soliman EZ, Lundgren JD, Roediger MP, Duprez DA, Temesgen Z, Bickel M, et al. Boosted protease inhibitors and the electrocardiographic measures of QT and PR durations. *AIDS* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2011; 25(3):367–77. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e328341dcc0>.
 46. Postema P, Wilde A. The Measurement of the QT Interval. *CCR* [Internet]. Bentham Science Publishers Ltd.; 2014; 10(3):287–94. <http://dx.doi.org/10.2174/1573403x10666140514103612>.
 47. Yankelson L, Hochstadt A, Sadeh B, Pick B, Finkelstein A, Rosso R, et al. New formula for defining “normal” and “prolonged” QT in patients with bundle branch block. *Journal of Electrocardiology* [Internet]. Elsevier BV; 2018; 51(3):481–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.12.039>.

48. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2013; 6(4):479–87. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152>.
49. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. Elsevier BV; 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>.
50. Broek MPH van den, Möhlmann JE, Abeln BGS, Liebregts M, Dijk VF van, Garde EMW van de. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. *Neth Heart J* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s12471-020-01429-7>
51. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Kim BS, Mansoor A, Mahmood E, et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2020. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008662>.
52. 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* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834>.
53. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, 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. *JAMA Netw Open* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2020; 3(4):e208857. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QTc EN PACIENTES SOSPECHOSOS O CONFIRMADOS CON COVID-19 EN TRATAMIENTO COMPASIVO CON CLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR Y CLARITROMICINA O AZITROMICINA EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

Ficha de Identificación	Paciente N° folio:
Fecha de recolección datos: _____ Sexo: Hombre _____ Mujer _____	
Edad: _____	

Subraye o anote los antecedentes que sean positivos o referidos en el expediente clínico.

1. Hipertensión arterial sistémica

a. Si b. No

2. Diabetes Mellitus

a. Si b. No

3. Obesidad

a. Si b. No

4. Comorbilidad

a. _____ b. _____ c. _____ d. _____

5. PCR SARS COV 2

a. Positivo b. Negativo

6. Tratamiento

Fármaco	SI	NO
Cloroquina		
Claritromicina		
Lopinavir/Ritonavir		
Azitromicina		

Otros fármacos: _____

7. Electrocardiograma de ingreso (primeras 24 horas)

a. FC: _____ lpm b. Intervalo RR: _____ ms c. QT: _____ ms
d. QTc Bazzet: _____ ms e. Comentarios: _____

8. Electrocardiograma de control (48-72 horas)

a. FC: _____ lpm b. Intervalo RR: _____ ms c. QT: _____ ms
d. QTc Bazzet: _____ ms e. Comentarios: _____

9. Puntaje Escala Tisdale: _____

Puntaje	Estratificación de riesgo	Marcar con una X riesgo del paciente
0 a 6 puntos	Bajo	
7 a 10 puntos	Medio	
11 a 21 puntos	Alto	