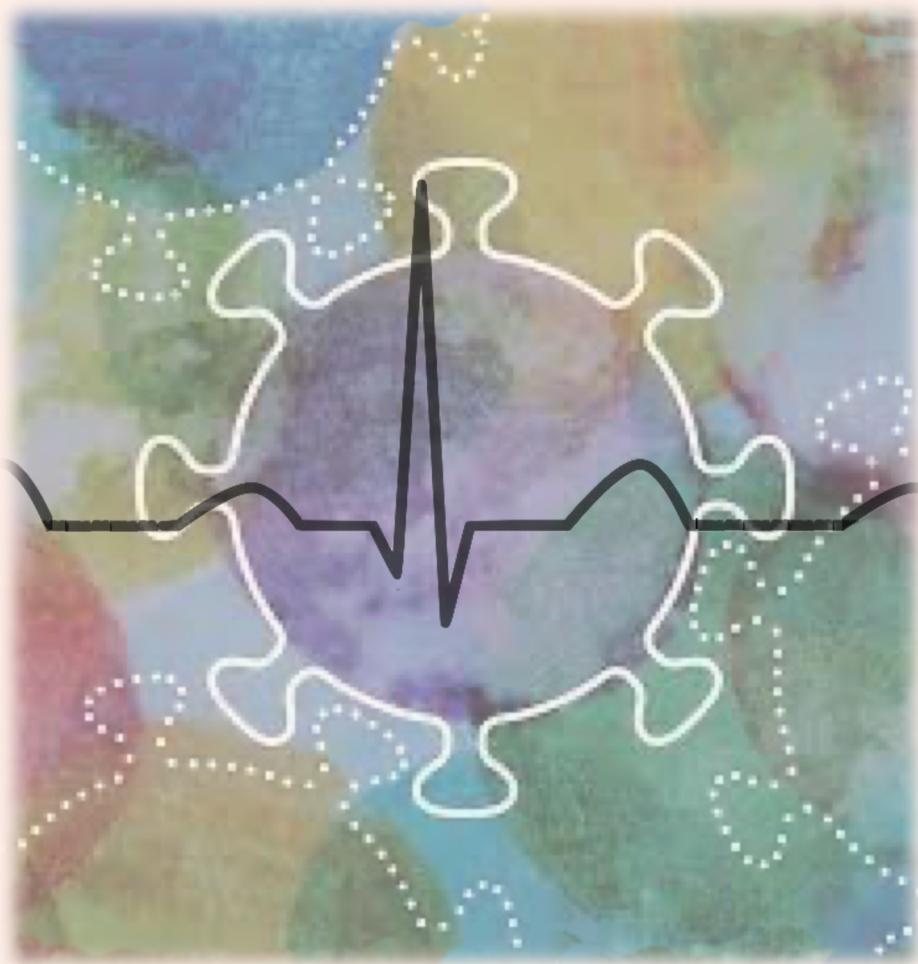


**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús estableties per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# **HISTORIA NATURAL DEL INTERVALO QTC E IMPACTO PRONÓSTICO A CORTO Y MEDIO PLAZO EN PACIENTES AFECTOS POR LA COVID-19**



---

Tesis Doctoral  
Diana Mojón Álvarez  
2023

---



*Nada ha sucedido realmente hasta que no se haya registrado.*

*Virginia Wolf*



# **HISTORIA NATURAL DEL INTERVALO QTC E IMPACTO PRONÓSTICO A CORTO Y MEDIO PLAZO EN PACIENTES AFECTOS POR LA COVID-19**

Tesis doctoral para optar al grado de Doctor:

**Diana Mojón Álvarez**

Directora:

**Dra. Beatriz Vaquerizo Montilla**

Tutora:

**Dra. Nuria Farré López**

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Barcelona, 2023



## AGRADECIMIENTOS

Para comenzar, no puedo dejar de nombrar al Hospital del Mar y a toda aquella gente con la que trabajo día a día, que además de compañeros son sabiduría, ayuda y ejemplo. En especial, al equipo de la Unidad Coronaria. Sin duda, muchas horas de paciencia y generosidad, además de aprendizaje, ciencia y muchas sonrisas (Núria, Jose, MJ, gracias). A Laia, empecé esto cuando eras mi tutora y aún cada día me sigues marcando el camino.

A mis resis peques, siempre preguntando si estoy bien. Me llena de orgullo veros crecer.

A Bea, que siempre ha confiado en mí y en este proyecto, gracias por tirarlo para delante cuando a mí me faltaba la experiencia para hacerlo. A Nuria Farré, por compartir conmigo su buen saber hacer y su sensatez.

A mis amigas de toda la vida y aquellas que han llegado hace menos tiempo. Todo es más bonito cuando lo puedes compartir.

A toda mi familia, aquellos que están y aquellas que me ven desde arriba, a pesar de los kilómetros, siempre os noto cerca.

Especial morriña para Mami, Papi y Diego. Mami, ya hiciste la carrera de Medicina a mi lado y ahora casi tenemos una tesis juntas. Vuestra ayuda y cariño es impagable.

Y a mi amor, por siempre estar a mi lado y confiar en mí. Contigo todo es compartido. Gracias por animarme, cuidarme y poner luz. No importa dónde estemos, siempre te llevaré conmigo.

Las líneas de agradecimiento se quedan cortas para lo que ha sido esta etapa.

Me siento muy afortunada de sentirme tan acompañada.

Gracias infinitas,

Diana



## LISTADO DE ABREVIATURAS

**95% IC:** Intervalo de Confianza del 95%

**AR:** Artritis Reumatoide

**ARN:** Ácido ribonucleico

**AT2:** angiotensina-2

**CK:** Creatina quinasa

**cLQTS:** Síndrome del QT Largo Congénito

**COVID-19:** Coronavirus Disease 2019 / Enfermedad causada por Coronavirus SARS-CoV2

**CoVs:** Coronavirus

**cTn:** Troponinas Cardíacas

**ECA1:** Enzima convertidor de Angiotensina 1

**ECA2:** Enzima convertidor de Angiotensina 2

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**ERC:** Enfermedad renal crónica

**FGE:** Filtrado glomerular estimado

**FRCV:** Factores de Riesgo Cardiovascular

**GM-CSF:** Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos

**HCoVs:** Coronavirus Humanos

**HR:** Hazard ratio

**IKr:** Corriente Rectificadora de Potasio Retardada

**IM:** Infarto de miocardio

**IL:** Interleucina

**IFN:** Interferón

**LDH:** Lactato Deshidrogenasa

**MERS:** Síndrome respiratorio del Oriente Medio

**NT-proBNP:** Porción N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral tipo B

**PCR:** Proteína C reactiva

**QTc:** QT corregido

**SARS:** Síndrome Respiratorio Agudo Severo

**SARS-CoV:** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

**SARS-CoV-2:** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2

**SatO2:** Saturación de oxígeno

**SDRA:** Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

**SRAA:** Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

**TdP:** Torsada de Pointes

**TMPRSS2:** Serina-proteasas transmembrana de tipo 2

**TNF $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

**TnT-US:** Troponina T ultrasensible

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

**VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana

**VWF:** Factor de Von Willebrand

## LISTADO DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Flujo de tiempo con los eventos claves de la pandemia COVID-19 hasta la actualidad.....	<b>18</b>
<b>Figura 2:</b> Casos confirmados y muertes por COVID-19 hasta la actualidad.....	<b>19</b>
<b>Figura 3:</b> Estructura del SARS-CoV-2.....	<b>21</b>
<b>Figura 4:</b> Estructura del genoma del SARS-CoV-2.....	<b>22</b>
<b>Figura 5:</b> Infectividad del SARS-CoV-2.....	<b>24</b>
<b>Figura 6:</b> Fases patológicas de la infección por SARS-CoV-2.....	<b>28</b>
<b>Figura 7:</b> Disfunción endotelial e inmunotrombosis.....	<b>29</b>
<b>Figura 8:</b> Fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares en la COVID-19.....	<b>33</b>
<b>Figura 9:</b> Potencial de acción ventricular de la célula miocárdica.....	<b>35</b>
<b>Figura 10:</b> Método de la tangente en medición del intervalo QTc.....	<b>38</b>
<b>Figura 11:</b> El Nomograma del QT.....	<b>39</b>
<b>Figura 12:</b> Mecanismos potencialmente responsables de la prolongación del QTc mediada por la inflamación.....	<b>44</b>
<b>Figura 13:</b> Diagrama de Flujo de Selección de Pacientes.....	<b>64</b>
<b>Figura 14.</b> Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier a los 30 días en relación al QTc y durante el tiempo de contacto médico.....	<b>99</b>
<b>Fig. 15.</b> Resumen gráfico del Primer Trabajo.....	<b>112</b>
<b>Fig. 16A-B.</b> Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el objetivo final compuesto (muerte o reingreso hospitalario o nueva arritmia) en 421 supervivientes de COVID-19 según la presencia o ausencia de QTc persistente o nuevo prolongado (A) o QTc persistente o nuevo prolongado a los 7 meses (B).....	<b>107</b>
<b>Fig. 17.</b> Resumen gráfico del Segundo Trabajo.....	<b>112</b>



## LISTADO DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Causas de síndrome de QTc prolongado.....	<b>37</b>
<b>Tabla 2:</b> Efectos conocidos de las citoquinas inflamatorias en el potencial de acción ventricular.....	<b>43</b>
<b>Tabla 3:</b> Comparación de las características basales y la presentación clínica entre pacientes con y sin QTc prolongado al ingreso.....	<b>94</b>
<b>Tabla 4:</b> Comparación de características basales y presentación clínica entre pacientes que vivieron y murieron durante el ingreso.....	<b>95</b>
<b>Tabla 5:</b> Comparación de características basales, presentación clínica, tratamiento y eventos entre pacientes con y sin prolongación del QTc durante el ingreso.....	<b>96</b>
<b>Tabla 6:</b> Tratamiento intrahospitalario y eventos en pacientes con y sin QTc prolongado al ingreso.....	<b>98</b>
<b>Tabla 7:</b> Comparación de el tratamiento intra-hospitalario y los eventos entre pacientes que sobreviven o mueren durante el ingreso.....	<b>98</b>
<b>Tabla 8:</b> Hazard ratios (HR) de mortalidad a los 30 días para un QTc basal $\geq 480$ ms ajustado por potenciales confusores.....	<b>100</b>
<b>Tabla 9:</b> Comparación de características basales, presntación clínica, tratamiento y eventos entre pacientes con y sin ECG basal.....	<b>101</b>
<b>Tabla 10:</b> Comparación de características basales entre los pacientes supervivientes a la hospitalización por la COVID-19 con y sin QTc prolongado al ingreso.....	<b>104</b>
<b>Tabla 11:</b> Comparación de características basales clínicas, analíticas y ECG entre los pacientes supervivientes a la hospitalización por la COVID-19 con y sin el objetivo compuesto al año tras el alta hospitalaria.....	<b>106</b>
<b>Tabla 12:</b> Eventos adversos al año del alta hospitalaria en supervivientes de la COVID-19 con y sin QTc prolongado en el ECG de control a los 7 meses.....	<b>107</b>
<b>Tabla 13:</b> Predictores independientes del evento compuesto (muerte, reingreso hospitalario por cualquier causa, nueva arritmia), al año tras el alta hospitalaria.....	<b>108</b>
<b>Tabla 14:</b> Análisis del intervalo QTc al ingreso hospitalario y a los 7 meses en los supervivientes al ingreso por la COVID-19.....	<b>109</b>
<b>Tabla 15:</b> Comparación de las características demográficas, analíticas y tratamientos entre los supervivientes de la COVID-19 con y sin QTc prolongado a los 7 meses de seguimiento.....	<b>110</b>
<b>Tabla 16:</b> Predictores independientes de QT prolongado en el seguimiento.....	<b>111</b>



# ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>11</b>
<b>Summary.....</b>	<b>13</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>17</b>
1.1. <i>El virus: SARS-CoV2 .....</i>	20
1.1.1. Los coronavirus humanos .....	20
1.1.2. Estructura y genoma del SARS-CoV-2 .....	21
1.1.3. Infectividad y replicación del SARS-CoV-2 .....	22
1.1.4. Tropismo tisular del SARS-CoV-2 .....	24
1.1.5. Transmisión del SARS-CoV-2 .....	25
1.1.6. Patogénesis del SARS-CoV-2 .....	25
1.1.7. Clínica de la COVID-19.....	26
1.1.8. Afectación e implicaciones cardiovasculares.....	28
1.2. <i>El intervalo QT.....</i>	34
1.2.1. Medida manual del QTc .....	38
1.2.2. El intervalo QTc y el sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	39
1.2.3. QTc y fármacos.....	40
1.2.4. QTc y estados proinflamatorios y autoinmunidad.....	41
1.2.5. QTc e infección aguda .....	44
<b>Justificación .....</b>	<b>49</b>
<b>Hipótesis .....</b>	<b>55</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>59</b>
4.1. <i>Objetivo principal: .....</i>	59
4.2. <i>Objetivos secundarios: .....</i>	59
<b>Compendio de publicaciones.....</b>	<b>63</b>
5.1. <i>Breve resumen de la metodología .....</i>	63
5.2. <i>Artículo 1 .....</i>	65
5.3. <i>Artículo 2 .....</i>	81
<b>Resumen global de los resultados.....</b>	<b>93</b>
6.1. <i>QTc basal al ingreso, características y evolución intrahospitalaria de los pacientes con QTc prolongado.....</i>	93
6.2. <i>Impacto clínico a largo-plazo del intervalo QTc prolongado en supervivientes de la COVID-19.....</i>	105
6.3. <i>Historia natural del intervalo QT y factores asociados con un QTc prolongado en el seguimiento.....</i>	108
<b>Resumen global de la discusión .....</b>	<b>117</b>
9.1. <i>QTc en fase aguda de la infección por SARS-CoV-2 y potencial arritmogénico.....</i>	118
9.2. <i>QTc prolongado como marcador de riesgo .....</i>	120
9.3. <i>QTc y sexo.....</i>	121
9.4. <i>QTc e inflamación.....</i>	122
9.5. <i>QTc y FA.....</i>	125

9.6. <i>El papel del electrocardiograma en pacientes post-COVID-19</i> .....	125
9.7. <i>Limitaciones</i> .....	126
<b>Conclusiones</b> .....	<b>131</b>
<b>Líneas de investigación futuras</b> .....	<b>135</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>139</b>

## RESUMEN

En diciembre del 2019 se reportaron los primeros casos de la COVID-19, un síndrome respiratorio agudo que evolucionaba en un número importante de casos a una insuficiencia respiratoria grave, fracaso multiorgánico e incluso muerte. El agente causal era un nuevo coronavirus al que se denominó SARS-CoV-2. En los primeros estudios realizados se describía un cuadro proinflamatorio severo que conllevaba complicaciones a nivel cardiovascular.

En el momento que nuestro primer estudio fue diseñado, los datos en relación a la afectación multisistémica y a los predictores de mala evolución de la infección eran escasos. La presencia de un QTc prolongado parecía que podía empeorar el pronóstico, pero la mayoría de esta información se derivaba de estudios que analizaban el tratamiento con hidroxicloroquina y azitromicina. Por otro lado, la prolongación del intervalo QTc de causa no farmacológica, se había relacionado previamente con estados proinflamatorios. Además, presentar un QTc prolongado en estos escenarios parecía que podía conllevar peor evolución.

Con el objetivo de evaluar la prevalencia de QTc basal prolongado en los pacientes afectos por la COVID-19 y determinar si dicha prolongación se asociaba a un peor pronóstico diseñamos nuestro primer estudio. Éste fue un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico que incluyó de forma consecutiva a aquellos pacientes que ingresaban por la COVID-19 en el Hospital del Mar y a los que se realizaba un ECG basal en las primeras 48 horas tras el diagnóstico y siempre antes de la administración de cualquier medicación con efecto conocido sobre el intervalo QTc. Se consideró un QTc basal prolongado si éste era  $\geq 480$  ms. De un total de 623 pacientes analizados, un 9.8% presentaban un QTc alargado al ingreso, siendo éstos significativamente mayores, con más comorbilidades y mayores niveles de factores inflamatorios. Se observó que presentar un QTc basal prolongado se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad durante el ingreso (HR 2.68 (95% IC 1.58–4.55),  $p < 0.001$ ). Del total, al 39% se les realizó un ECG de control durante la hospitalización, y en el 68,6% se observó una prolongación del intervalo QTc,

lo que se relacionó con más administración de hidroxicloroquina y azitromicina, mayor necesidad de soporte ventilatorio invasivo y no invasivo, mayor estancia hospitalaria y, asimismo, con mayor mortalidad.

En vista de los resultados, diseñamos nuestro segundo estudio: se llevó a cabo un seguimiento clínico de 523 supervivientes durante una media de  $12.90 \pm 1.68$  meses y un seguimiento electrocardiográfico a los  $7.9 \pm 2.2$  meses a 421 pacientes. De éstos, un 5.9% presentaban un QTc basal prolongado y la mayoría (84%) lo normalizaron en el seguimiento. En un 10% se observó el evento compuesto al año (mortalidad, reingreso hospitalario o nueva arritmia) pero no se estableció relación significativa entre un QTc prolongado ni basal (HR 0.86 (95% IC 0.231-3.203),  $p = 0.822$ ), ni en el seguimiento (4.8 vs 2.1%,  $p = 0.262$ ) con el evento compuesto.

Los hallazgos de nuestros estudios muestran que la prolongación del intervalo QTc en la infección aguda por SARS-CoV-2 es frecuente y se relaciona en fase aguda con mayor mortalidad, resolviéndose de forma espontánea en la mayoría de los pacientes en el seguimiento y no condicionando un peor pronóstico a medio plazo. La determinación del mismo sería una herramienta de estratificación de riesgo útil, disponible y barata para los pacientes que presenten hospitalización por la COVID-19.

## SUMMARY

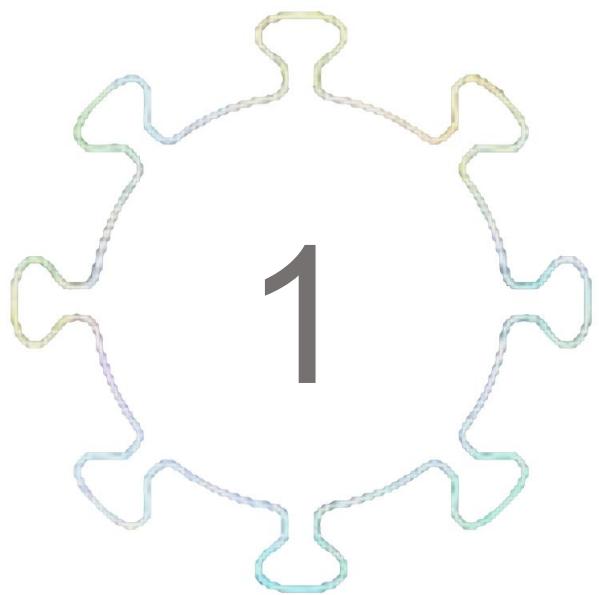
In December 2019, the first cases of COVID-19 were reported. This is an acute respiratory syndrome that evolved in a significant number of cases to severe respiratory failure, multiorgan failure, and even death. The causative agent was a novel coronavirus named SARS-CoV-2. Early studies described a severe proinflammatory condition associated with cardiovascular complications.

At the time our initial study was designed, data regarding multisystemic involvement and predictors of poor infection outcome were scarce. Prolonged QTc interval appeared to worsen the prognosis, but most of this information was derived from studies analyzing the treatment with hydroxychloroquine and azithromycin. Moreover, non-pharmacological QTc prolongation had previously been associated with proinflammatory states, suggesting that prolonged QTc in these scenarios could lead to a worse outcome.

To assess the prevalence of prolonged baseline QTc in COVID-19 patients and determine whether such prolongation was associated with a worse prognosis, we designed our first study. This was an observational, prospective, single-center study that consecutively included patients admitted with COVID-19 at Hospital del Mar. A baseline electrocardiogram was performed within the first 48 hours after diagnosis and always before the administration of any medication with a known effect on the QTc interval. Baseline QTc was considered prolonged if it was  $\geq 480$  ms. Out of a total of 623 analyzed patients, 9.8% presented prolonged QTc at admission, which was significantly associated with older age, more comorbidities, and higher levels of inflammatory factors. It was observed that prolonged baseline QTc was independently associated with higher in-hospital mortality (HR 2.68, 95% CI 1.58-4.55,  $p < 0.001$ ). Among the total, 39% underwent follow-up ECG during hospitalization, and in 68.6% of them, QTc prolongation was observed, which was related to increased use of hydroxychloroquine and azithromycin, higher need for invasive and non-invasive ventilatory support, longer hospital stays, and higher mortality.

Based on these results, we conducted our second study: a clinical follow-up of 523 survivors for an average of  $12.90 \pm 1.68$  months and an electrocardiographic follow-up of 421 patients at  $7.9 \pm 2.2$  months. Among them, 5.9% had prolonged baseline QTc, and the majority (84%) normalized it during follow-up. The composite endpoint (mortality, hospital readmission, or new arrhythmia) was observed in 10% at one year, but no significant relationship was established between prolonged baseline (HR 0.86, 95% CI 0.231-3.203,  $p = 0.822$ ) or follow-up QTc (4.8% vs. 2.1%,  $p = 0.262$ ) and the composite endpoint.

The findings of our studies show that QTc interval prolongation in acute SARS-CoV-2 infection is frequent and is associated with higher mortality in the acute phase. However, it spontaneously resolves in the majority of patients during follow-up and does not predict a worse medium-term prognosis. Determining QTc interval could be a useful, readily available, and cost-effective risk stratification tool for hospitalized COVID-19 patients.



# INTRODUCCIÓN



## INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus-2 (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés *severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2*) ha sido el agente causal de la reciente pandemia global por la COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) que ha afectado a más de 750 millones de personas en el mundo y sido responsable de casi 7 millones de muertes (1) .

El 8 de diciembre de 2019, se informó desde la ciudad de Wuhan (Provincia de Hubei, China) de la aparición de los primeros pacientes con síntomas respiratorios similares a una neumonía, pero de agente causal desconocido. El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) ocurría en estos pacientes en las primeras etapas de la neumonía y algunos de ellos presentaban complicaciones adicionales como insuficiencia respiratoria aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) graves. Más tarde, el 7 de enero de 2020, el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades detectó el nuevo coronavirus en la muestra del frotis orofaríngeo de uno de los pacientes hospitalizados; hallazgo que fue reportado el 9 de enero del 2020. Poco después, los gobiernos de diferentes países comenzaron a declarar los primeros casos en sus territorios. En España, se notificó el primer caso el 31 de enero de 2020, a raíz de la detección del virus en un turista que se encontraba en la isla de La Gomera. El 30 de enero del 2020, la World Health Organization (WHO) declaró el brote de la COVID-19 como una Emergencia de Salud Pública y de implicación internacional pero no fue finalmente hasta el 11 de marzo de 2020, cuando esta situación asciende a ser declarada como pandemia global de muy alto riesgo (2) (Figura 1).

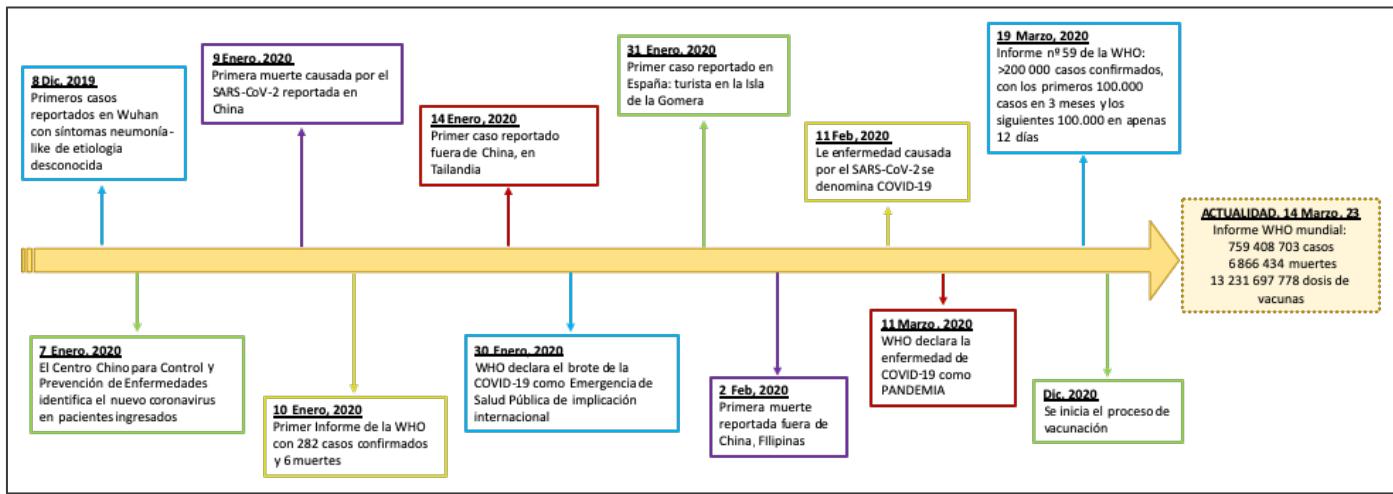
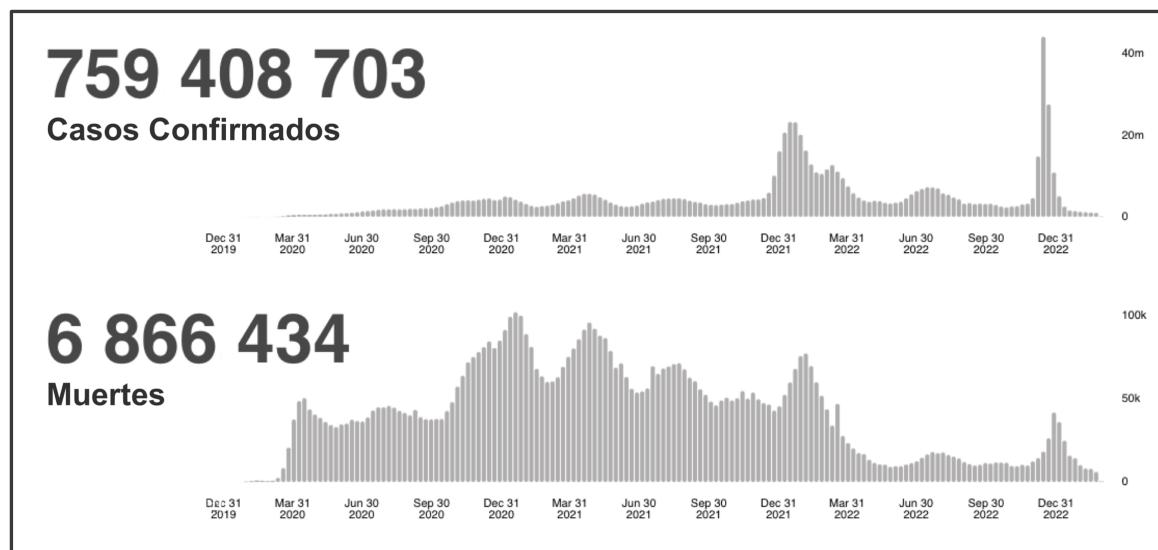


Fig. 1. Flujo de tiempo con los eventos clave de la pandemia COVID-19 hasta la actualidad.

La tasa de mortalidad exacta por la COVID-19 es difícil de definir. A principios de marzo de 2020, en inicios de pandemia, el Director General de la WHO, Tedros Adhanom Ghebreyesus, declaró que alrededor del 3.4% de los casos reportados de la COVID-19 habían muerto. En un meta-análisis del 2021, que analizó los datos de más de 39 estudios de todo el mundo, la tasa letalidad, definida como el número de muertes en casos de COVID-19 dividida por el número total de personas infectadas por el virus, fue de un 10.0% de forma global (95% IC (Intervalo de Confianza del 95%): 8.0 – 11.0), siendo entre la población general del 1.0% (95% IC: 10 – 3.0) mientras que en pacientes hospitalizados del 13.0% (95% IC: 9.0 – 17.0) y aumentando hasta el 37.0% en los pacientes que precisaron ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (95% IC: 24.0 – 51.0). También se observó menor mortalidad en pacientes menores de 50 años que en aquellos mayores de dicha edad (3). Pero la pandemia por SARS-CoV2 no solo produjo mortalidad por la propia infección, sino también un exceso de mortalidad global mucho mayor de lo indicado por las muertes asociadas a la COVID-19, siendo la tasa mundial de exceso de mortalidad para todas las edades, de los años 2020 y 2021, de 120.3 muertes por cada 100.000 habitantes (95% IC: 113.1 – 129.3), de acuerdo a un meta-análisis publicado en Lancet en 2022 (4). Además, múltiples estudios han asociado una mayor letalidad en ciertas poblaciones especiales, tanto en pacientes más comórbidos como más añosos (5,6).

Actualmente, y gracias de forma principal a las campañas de vacunación, la situación de pandemia ha podido ser controlada y se han desescalado las medidas de contención del virus (7,8). Tanto es así, que el 5 de mayo del 2023, la WHO en su décima-quinta reunión del Comité de Emergencia por la pandemia de la COVID-19, determinó que la COVID-19 ya no constituye una emergencia pública de salud de relevancia internacional (9).

A día de hoy el SARS-CoV2 se establece como un agente patógeno que presenta libre circulación entre la población mundial, pero con una morbilidad menor (Figura 2). Sin embargo, no hay que minimizar el efecto que puede seguir presentando entre aquellos grupos de riesgo como inmunocomprometidos (10), personas de avanzada edad (1) o personas que no han recibido vacunación.



**Fig. 2.** Casos confirmados y muertes por COVID-19 hasta la actualidad. Fuente: WHO.  
<https://covid19.who.int/?mapFilter=cases>

## 1.1. El virus: SARS-CoV2

### 1.1.1. Los coronavirus humanos

Los coronavirus humanos (HCoVs) son una familia de coronavirus (CoVs) responsables de múltiples enfermedades respiratorias de diversa entidad. La historia de los CoVs animales comienza en la década de los 40, pero no es hasta los años 60 cuando se identifican los primeros HCoVs como agentes infecciosos causales de enfermedades respiratorias (11), en un principio descritas como leves, pero descubriendose posteriormente su capacidad de producir cuadros severos de bronquiolitis o neumonía en individuos inmunocomprometidos y niños (12), y enfermedades entéricas y neurológicas (13,14). La evolución a HCoVs se ha relacionado con una urbanización acelerada y la avicultura, que ha permitido el intercambio de especies y el cruce de las mismas con la recombinación genómica que esto conlleva. Actualmente se sabe que los HCoVs presentan una rápida evolución debido a la alta tasa de recombinación y sustitución de nucleótidos (15).

En las últimas dos décadas, los HCoVs han causado tres grandes brotes infecciosos en población humana: el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y la nueva COVID-19 (por SARS-CoV2), todos con una alta tasa de letalidad y con un alcance infeccioso mundial. Estamos, por tanto, ante un tipo de coronavirus que presenta una amenaza continua hacia la raza humana y la economía mundial dada su emergencia impredecible y su rápida y fácil proliferación que puede conllevar a consecuencias catastróficas.

#### 1.1.1.1. Taxonomía de los CoVs

La clasificación actual distribuye las 39 especies de CoVs en 27 subgéneros, 5 géneros y 2 subfamilias. Dentro de esto, los HCoVs están categorizados dentro de la subfamilia *Cornidovirineae* de la familia *Coronaviridae*, y diferenciados genotípicamente y serológicamente en cuatro géneros principales: AlphaCoV, BetaCoV, GammaCoV y DeltaCoV.

El SARS-CoV y MERS-CoV están clasificados como BetaCoV que, junto con los AlphaCoV, infectan principalmente a los mamíferos. GammaCoV y DeltaCoV son específicos de las aves, aunque ocasionalmente puedan infectar a mamíferos. El **SARS-CoV-2** se engloba bajo los subgéneros **Sarbecovirus**. El genoma del SARS-CoV2 comparte el 80% de la secuencia con el SARS-CoV y aproximadamente el 50% con el MERS-CoV (16).

### 1.1.2. Estructura y genoma del SARS-CoV-2

Los HCoVs son partículas esféricas de 80-120nm de tamaño formados por una nucleocápside proteica fosforilada (N) con un corazón de RNA genómico (no segmentado, monocatenario y de sentido positivo) y envueltos por una bicapa de fosfolípidos asociada con 3 proteínas estructurales: proteínas de membrana (M), de envoltura (E) y proteínas *spike* (S) proyectadas hacia la superficie externa. Esta última, la proteína S, es la estructura más variable de los HCoVs (Figura 3).

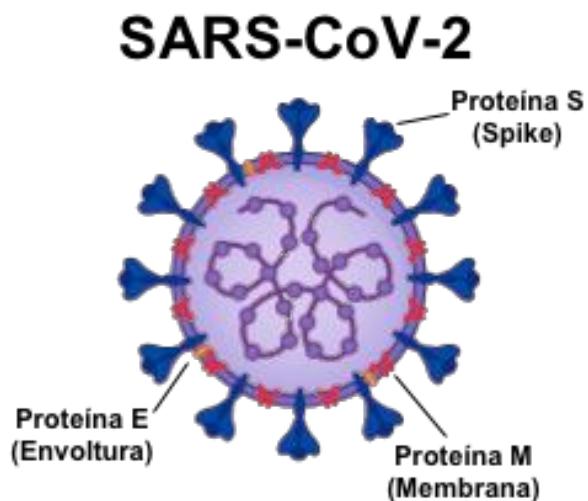
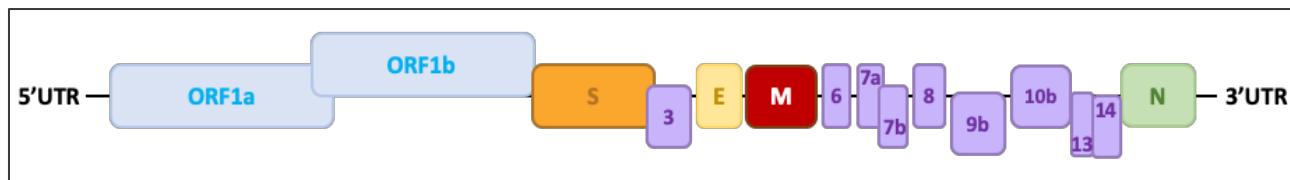


Fig. 3. Estructura del SARS-CoV-2

La organización del genoma es la siguiente (Figura 4):



**Fig. 4.** Estructura del genoma del SARS-CoV-2. Genes estructurales del extremo 3' codifican proteínas estructurales: proteínas spike (S; cuadro naranja), envoltura (E; cuadro amarillo), membrana (M; cuadro rojo) y nucleocápside (N; cuadro verde). Genes accesorios intercalados entre genes estructurales (recuadros lilas) codifican proteínas suplementarias. Adaptado de Kirtpal N. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. Infect Genet Evol. 2020 Nov;85:104502 (11).

- La 5'UTR y la 3'UTR están involucradas en interacciones intermoleculares e intramoleculares requeridas en las interacciones ARN-ARN y para la unión de proteínas virales y celulares.
- ORF1a y ORF1b ocupan los primeros dos tercios del genoma y producen la poliproteína replicasa y la transcriptasa autoproteolítica para formar las 16 proteínas no estructurales (nspl-16).
- De los cuatro genes estructurales (S, E, M, N), el SARS-CoV-2 comparte más del 90% de la secuencia de aminoácidos con el SARS-CoV, excepto por el gen S, del que diverge (11).

### 1.1.3. Infectividad y replicación del SARS-CoV-2

Los coronavirus entran en las células huéspedes mediante la glicoproteína *spike* (proteína S). En el caso de SARS-CoV y SARS-CoV-2, la molécula reconocida en la célula huésped de humanos es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y ésta determina la infectividad, el rango de huéspedes y la patogénesis del virus. La afinidad entre el ECA2 y el SARS-CoV-2 es mayor que la afinidad entre el ECA2 y el SARS-CoV. Además, se han detectado también otras dos moléculas que facilitan la entrada viral al huésped por dos vías: vía TMPRSS2 (serina-proteasas transmembrana de tipo 2) y vía independiente de TMPRSS2 en la cual se encuentra implicada la Catepsina-L y también la ECA2.

La replicación del SARS-CoV-2 se realiza gracias a un complejo de replicación / transcripción que contiene diversas subunidades: proteínas virales no estructurales, RNA-dependiente de RNA polimerasa, proteasa principal ( $M^{PRO}$ ) y otros componentes accesorios (17) (Figura 5).

#### 1.1.3.1. Receptor ECA2

La ECA2 es una proteína enzimática transmembrana convertidora de angiotensina tipo 2 y se encuentra en diferentes tejidos como el miocardio, el riñón, las vías respiratorias, a nivel vascular e incluso en el tracto gastrointestinal. Su forma completa se encuentra anclada en la membrana plasmática celular pero también se puede encontrar en su forma acortada (soluble) en la sangre circulante, aunque a bajos niveles. La función de la ECA2 es regular de forma negativa el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) mediante diferentes mecanismos:

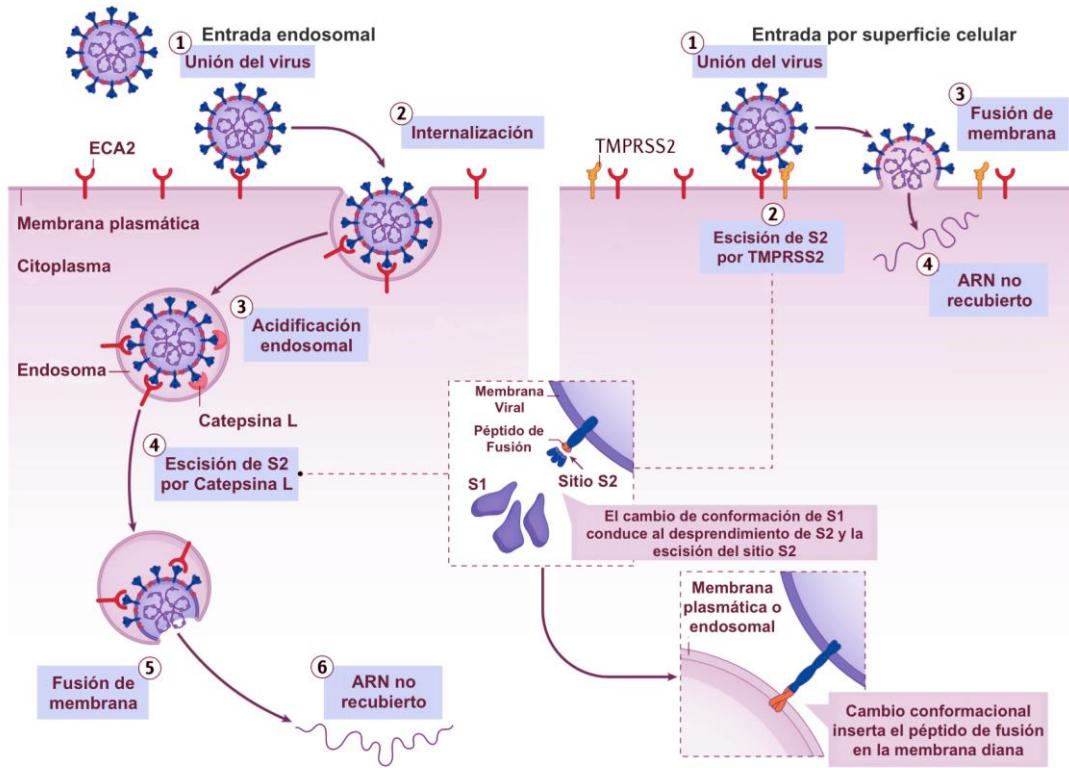
- Degrada la angiotensina 2 (AT2) y su efecto vasoconstrictor.
- Se une al Receptor Mas aumentando la angiotensina 1-7 que posee acciones vasodilatadoras y antiproliferativas.
- Degrada la angiotensina 1 para generar angiotensina 1-9 (función desconocida actualmente) y otros péptidos.

A su vez el SRAA es el regulador principal de la homeostasis de la presión arterial y el metabolismo del agua y el sodio, a través del control de ciertas funciones cardiovasculares, cerebrales y renales. El fin es la consecución de angiotensina 2 que presenta las siguientes funciones:

- Vasoconstrictora.
- Estimula la secreción de hormona antidiurética o vasopresina.
- Estimula la secreción de aldosterona para reabsorber sodio a nivel renal.
- Estimula el sistema nervioso simpático con cierto efecto vasoconstrictor principalmente en la arteriola renal aferente y eferente con una disminución de la tasa de filtración glomerular.

-Es una citoquina pleiotrópica implicada en la regulación del crecimiento celular, la respuesta inflamatoria y en procesos de fibrosis a través de la proliferación celular y la regulación de la matriz extracelular (18,19) .

Por todo ello es importante la implicación del receptor ECA2 en el proceso de infectividad del SARS-CoV2 en relación con sus efectos patogénicos, como veremos más adelante.



**Fig. 5.** Infectividad del SARS-CoV-2. Adaptado de Jackson et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Nat Rev Mol Cell Biol. 2022 Jan;23(1):3-20 (17).

#### 1.1.4. Tropismo tisular del SARS-CoV-2

El tropismo viral depende de la susceptibilidad viral y la permisibilidad de una célula huésped específica. En la COVID-19, los pacientes presentan cuadros respiratorios de diferente entidad con habitual progresión a neumonías severas, lo que sugiere que el tropismo principal del SARS-CoV-2 se encuentra a nivel pulmonar. Una vez que el SARS-CoV-2 penetra en el huésped a través del tracto respiratorio, la vía aérea y las células epiteliales, las células vasculares endoteliales y los macrófagos alveolares son las primeras dianas para la entrada viral, probablemente debido a su expresión del ECA2. Asimismo, ECA2 y

TMPRSS2 presentan una expresión importante en el tracto intestinal humano y de otros mamíferos. La enfermedad gastrointestinal ha sido reportada de forma frecuente en pacientes con COVID-19, y se ha aislado SARS-CoV en muestras fecales de dichos pacientes, lo que estaría en línea con el mecanismo infectivo presentado anteriormente (20).

### **1.1.5. Transmisión del SARS-CoV-2**

Se cree que los murciélagos, debido a su sistema inmunológico único que permite albergar una amplia variedad de virus, es el agente primario en la transmisión de los HCoVs. Aunque no se ha descubierto completamente, parece estar en relación con la transmisión a través de un huésped intermediario que sería la fuente infecciosa a través de contacto directo. En las diferentes pandemias generadas por HCoVs se han establecido como huéspedes secundarios o intermediarios el gato siberiano en la epidemia del SARS-CoV (2003), el camello o dromedario en MERS-CoV (2012) y el pangolín en SARS-CoV-2 (2019). Tras infectar al ser humano, los HCoVs se transmiten entre la población por contacto cercano, fomites y el SARS-CoV y SARS-CoV-2 a través de diseminación aérea (gotitas y aerosoles), aunque la contaminación fecal-oral también ha sido reportada (11).

### **1.1.6. Patogénesis del SARS-CoV-2**

La patogénesis tras el COVID-19 no está del todo bien establecida, pero parece tener similitudes con la del resto de CoVs y estrecha relación con el receptor ECA2.

Tras la unión a las células epiteliales del tracto respiratorio, el SARS-CoV-2 comienza su replicación y su migración por la vía respiratoria hasta la entrada en las células epiteliales pulmonares. Como ya se ha explicado anteriormente, esto ocurre gracias a la unión de la subunidad S1 del dominio de unión del receptor a los receptores ECA2. Con ello, se produciría una disregulación de los receptores ECA2, lo que implicaría una mayor producción de AT2 por parte de la enzima ECA1. Un aumento de producción de AT2 aumentaría potencialmente la permeabilidad vascular pulmonar y, consecuentemente, podría causar lesión

pulmonar. Además, el SARS-CoV-2 contiene moléculas presentadoras de antígenos que se adhieren a las células dendríticas del huésped, activando los macrófagos y conduciendo con ello a una reacción inmunológica grave por liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , TGF $\beta$ , etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc.). Estos mediadores inflamatorios dañan aún más el revestimiento de las células epiteliales y se liberan a la circulación sanguínea donde viajan hasta otros órganos causando una reacción inflamatoria en los mismos. Esto se denomina tormenta de citoquinas y constituye el inicio del distrés respiratorio y del síndrome inflamatorio sistémico que puede llevar a la muerte del individuo (21,22).

### 1.1.7. Clínica de la COVID-19

En general, los resfriados comunes por CoVs causan síntomas leves a nivel de tracto respiratorio superior y ocasionalmente afectación gastrointestinal. Por el contrario, la infección por CoVs altamente patogénicos (como el SARS-CoV-2) cursa con cuadros pseudogripales severos que pueden progresar.

Los síntomas más comunes de la infección por SARS-CoV-2 son la fiebre (más del 80%), tos (más del 60%), astenia (más del 35%), mucosidad (más del 30%) y disnea (más del 15%). Sin embargo, otros síntomas menos comunes también pueden aparecer como el dolor de cabeza, debilidad muscular, dolor de garganta y dolor pleurítico (10-15%). Además, como síntomas raros también están descritos: náuseas, vómitos y opresión torácica u otros que afectan al sistema nervioso central y periférico como mareo, cefalea, hipoageusia e hiposmia (23). Las primeras causas de muerte y morbilidad del COVID-19 son la insuficiencia respiratoria (69.5%), la sepsis y el fallo multiorgánico (28%), la insuficiencia cardiaca (14.6%) y la insuficiencia renal (3.7%) (24,25).

A nivel analítico se observa de forma común la linfopenia, trombocitopenia y leucopenia además de altos niveles de proteína C reactiva y ferritina. En algunos pacientes también se observan altos niveles de biomarcadores hepáticos, lo que podría ser indicio de que es uno de los órganos clave implicados en la mala evolución (23).

En resumen, el espectro clínico de la COVID-19 va desde individuos asintomáticos o paucisintomáticos (45%) a pacientes graves que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos. De forma general, el 3-10% de los afectados requieren hospitalización y hasta un 20% de los mismos presentan cuadros severos con alta tasa de mortalidad (26).

El período de incubación es corto, aproximadamente 5-6 días, aunque puede diferir según la edad y el sistema inmune del huésped. Toda la población, desde niños a pacientes añosos, puede verse afectada.

#### ***1.1.7.1. Fases patológicas***

Observamos 3 fases patológicas principalmente (25,26) (Figura 6):

- **Fase de infección temprana:** se caracteriza por daño directo causado por el propio virus, infiltración y duplicación viral. Corresponde con aproximadamente 7-10 días de síntomas leves. A nivel analítico la linfocipenia es un hallazgo clave. Un subgrupo de pacientes progresan hacia la siguiente fase.
- **Fase pulmonar:** afección respiratoria y alteraciones a nivel parenquimatoso pulmonar, que se puede observar con pruebas de imagen torácica.
- **Fase de hiperinflamación grave:** respuesta inmunitaria del huésped causando una actividad inflamatoria exagerada, que podría conducir a fallo multiorgánico y coagulación diseminada en ciertos pacientes. Además, esto, junto con la hipoxia grave secundaria a los cuadros neumónicos y el SDRA, se convierte en un cuadro amenazante para la vida.

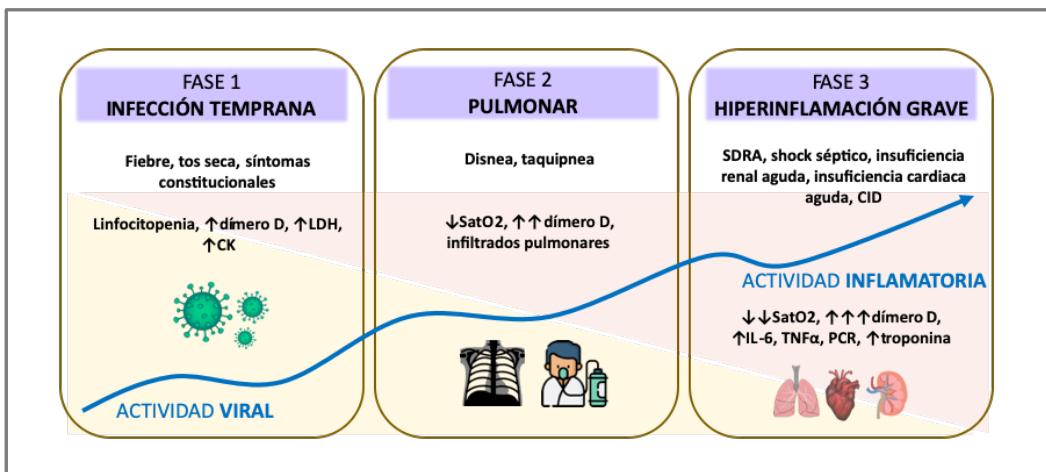


Fig. 6. Fases patológicas de la infección por SARS-CoV-2.

### 1.1.8. Afectación e implicaciones cardiovasculares

Las comorbilidades más prevalentes en los pacientes que padecen la COVID-19 son hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes y obesidad. Además, como ya hemos explicado, parece que dichas patologías aumentan la tasa de mortalidad por la COVID-19, así como la edad, que podría ser el predictor más importante de muerte en los afectados (29,30) .

Los niveles de ECA2 circulantes en el corazón y vasos ateroescleróticos están incrementados en pacientes con enfermedad coronaria crónica e insuficiencia cardíaca. Asimismo, se ha observado una gran variación de los niveles de ECA2 en plasma que se ha atribuido a factores genéticos (31). Dado que en el sistema cardiovascular existen altos niveles de ECA2, éste es susceptible de sufrir tanto una agresión directa por la COVID-19 como un daño indirecto (Figura 8). Revisaremos ahora las principales afectaciones a este nivel:

#### 1.1.8.1. Disfunción endotelial e inmunotrombosis

Se ha observado que la infección por SARS-CoV-2 induce un estado protrombótico manifestado de forma principal por microtrombosis (32). Este estado protrombótico recuerda a un proceso conocido como **inmunotrombosis** en el cual el sistema inmune y el sistema de coagulación cooperan para bloquear patógenos y limitar su diseminación. Éste se considera un mecanismo beneficioso de la inmunidad intravascular. Sin embargo, cuando la inmunotrombosis no está controlada, provoca una activación desregulada de la

cascada de coagulación, lo que lleva a la formación de microtrombos y en última instancia a trombosis clínica (tromboinflamación) e incluso, en etapas finales, a coagulación intravascular diseminada (Figura 7).

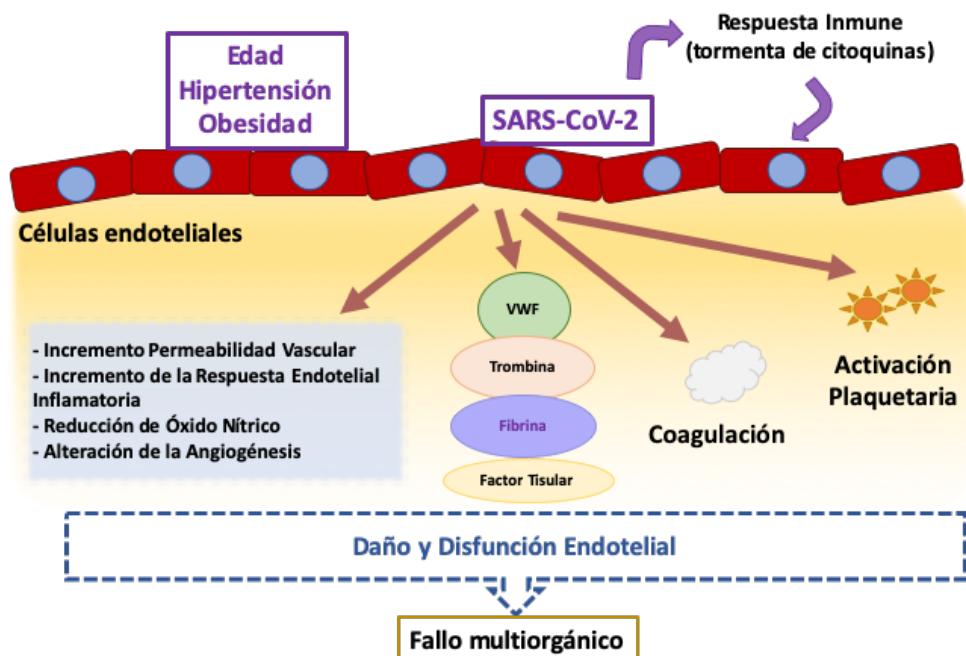


Fig. 7. Disfunción endotelial e inmunotrombosis.

El endotelio vascular es un órgano activo, con funciones paracrinas, autocrinas y endocrinas que son vitales para la regulación del tono vascular y el mantenimiento de la homeostasis vascular, fibrinólisis y permeabilidad de pared del vaso (33). La disfunción endotelial vascular es el primer factor de la disfunción microvascular que se caracteriza por vasoconstricción y consecuentemente la isquemia de diferentes órganos, inflamación con edema tisular y un estado procoagulante, como un *trigger* de la inmunotrombosis. Aunque la disfunción endotelial ya se había descrito en pacientes con SARS-CoV, ésta se encontraba más limitada al territorio pulmonar. La afectación multiorgánica del SARS-CoV-2 parece venir dada por la infección directa de las células endoteliales y conduce a las mismas a la apoptosis, por tanto, disminuyendo la actividad antitrombótica del endotelio normal. Además, este ambiente inflamatorio conduce a la expresión de factor tisular en las células endoteliales, lo que inicia un círculo vicioso proinflamatorio con la liberación de altos niveles de citoquinas, como interleucinas (IL): IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8; y factor estimulante de colonias de

granulocitos-macrófagos (GM-CSF) que constituye la tormenta de citoquinas, como antes hemos mencionado (34,35).

Todo lo anteriormente expuesto se ha observado más acentuado en aquellos pacientes que presentaban una disfunción endotelial previa, como los varones, fumadores, hipertensos, diabéticos, obesos o con enfermedad cardiovascular preestablecida, lo que se ha relacionado con eventos adversos (36).

#### ***1.1.8.2. Daño miocárdico***

Se define la existencia de daño miocárdico cuando los valores sanguíneos de troponinas cardíacas (cTn) son superiores al percentil 99 del límite superior de referencia. El daño se considera agudo cuando se produce un aumento dinámico o un patrón de descenso de los valores en determinaciones consecutivas. El daño miocárdico es un hallazgo clínico frecuente que se ha asociado con un pronóstico adverso (37). Aunque la existencia de daño miocárdico es indispensable para definir el infarto de miocardio (IM), éste constituye en sí mismo una entidad. El IM requiere, además, de la presencia de isquemia miocárdica aguda. La isquemia miocárdica se produce por enfermedad coronaria ateroesclerótica (IM tipo 1), por desequilibrio entre oferta y demanda de aporte de oxígeno miocárdico (IM tipo 2) u otras condiciones como IM diagnosticado en post-mortem en autopsia (IM tipo 3), relacionado con intervencionismo percutáneo coronario (IM tipo 4) o con revascularización coronaria quirúrgica (IM tipo 5) (38).

El daño miocárdico es un hallazgo común entre los pacientes hospitalizados por la COVID-19 y se ha relacionado con mayores complicaciones y mortalidad en dichos pacientes (5,39,40). Se han propuesto diferentes mecanismos que median el daño miocárdico en la infección por SARS-CoV-2 o la isquemia miocárdica aguda:

1. Daño miocárdico directo por la infección viral o miocarditis.
2. Daño miocárdico o miocarditis por afectación directa de las células endoteliales del corazón.

3. Activación del endotelio microvascular, predisponiendo a anomalías vasomotoras, aumentando trombosis, reduciendo la fibrinolisis e incrementando la adhesión leucocitaria sin afectación de arterias epicárdicas.
4. Afectación mediada por el aumento de citoquinas en torrente circulatorio que podría propiciar la posibilidad de rotura de placas de ateroma previas en arterias coronarias epicárdicas e inducir eventos tromboembólicos.
5. Disbalance entre demanda y aporte de oxígeno por hipoxemia o disminución de perfusión coronaria debido a la hipotensión causada por la sepsis y la tormenta de citoquinas, en una situación de aumento de los requerimientos de oxígeno miocárdico (41).

#### ***1.1.8.3. Insuficiencia cardiaca aguda***

Al igual que el daño miocárdico, se ha descrito la aparición de insuficiencia cardíaca en pacientes afectos por la COVID-19, tanto *de novo* como por reagudización de enfermedad de base. La presentación de insuficiencia cardiaca se ha relacionado asimismo con mayores complicaciones hospitalarias y aumento de mortalidad durante el ingreso. Hasta un tercio de los pacientes infectados con historia de insuficiencia cardiaca previa, experimentaban una descompensación de la misma durante la hospitalización (7).

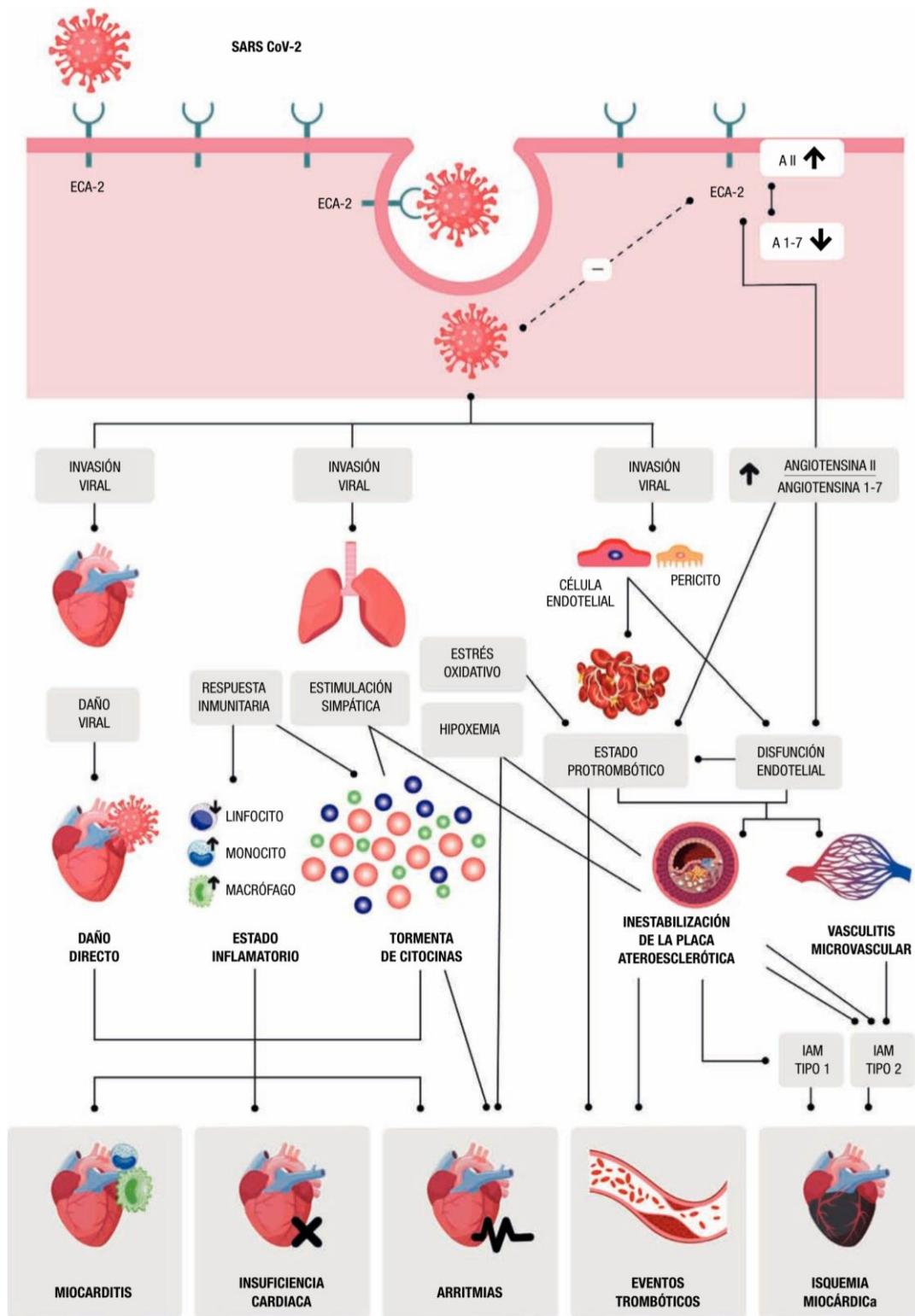
Los mecanismos que se han descrito son múltiples: disfunción cardíaca inducida por la sepsis; miocardiopatía de estrés; miocarditis por infiltración miocárdica o por células inflamatorias; cor pulmonale secundario a SDRA o a embolismo pulmonar; tratamiento con corticoides y retención hidrosalina secundaria; y la administración de drogas cardiotóxicas (como la hidroxicloroquina o la azitromicina). Además, en los casos de la COVID-19 grave, la tormenta de citoquinas podría incrementar las demandas metabólicas y conducir a la activación del RAAS y del sistema nervioso simpático, con todo ello propiciando una descompensación de insuficiencia cardiaca (42).

#### **1.1.8.4. *Arritmias***

Las arritmias son una complicación potencial de la infección por SARS-CoV2 y pueden condicionar una amenaza vital. Los desencadenantes son variados y están en relación con el estado proinflamatorio, la medicación que potencialmente alarga QTc y que se ha administrado durante la infección, la isquemia miocárdica, la hipoxia, las diselectrolitemias, el estado volémico y el aumento de trabajo miocárdico (43).

En un reporte de *Gopinathannair et al*, donde se recogían las principales arritmias descritas en los pacientes afectos por la COVID-19, se describieron tanto taquiarritmias (más frecuentes) como bradiarritmias. De entre las primeras, la más reportada fue la fibrilación auricular, seguida de extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular no sostenida. Dentro de las bradiarritmias, la bradicardia sinusal severa, seguida de bloqueo de rama o alteración de la conducción intraventricular y el bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado (44).

En este campo, se debe optimizar la prevención primaria de las mismas, y mantener una monitorización estrecha de aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollarlas.



**Fig. 8.** Fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares en la COVID-19. A: angiotensina; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; IAM: infarto agudo de miocardio; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave. Con permiso de Elsevier (26).

## 1.2. El intervalo QT

El intervalo QT es una medida realizada sobre el electrocardiograma que nos aporta información sobre las diferentes propiedades eléctricas del corazón. Se calcula desde el inicio de la onda Q al final de la onda T, y representa el potencial de acción ventricular o, lo que es lo mismo, el tiempo requerido por los ventrículos para completar la repolarización desde el inicio de su activación. Éste está determinado por la activación secuencial de corrientes iónicas específicas, tanto corrientes de entrada despolarizantes (principalmente a través de canales de sodio y calcio) como corrientes de salida repolarizantes (principalmente a través de canales de potasio).

Son seis las corrientes que se activan secuencialmente y de las que depende fundamentalmente el potencial de acción (Figura 9):

- La corriente de sodio ( $I_{Na}$ ).
- La corriente transitoria de salida ( $I_{to}$ ). Generada por el canal  $Kv1.4$ , codificado por el gen KCNA4.
- La corriente de calcio tipo L (*long-lasting o larga duración*) ( $I_{CaL}$ ).
- El componente rápido de la corriente rectificadora de potasio retardada ( $I_{Kr}$ ). Canal  $Kv11.1$ , gen KCNH2
- El componente lento de la corriente rectificadora de potasio retardada ( $I_{Ks}$ ). Canal  $Kv7.1$ , gen KCNQ1
- La corriente de entrada rectificadora de potasio ( $I_{K1}$ ). Canal  $Kir2.1$ , gen KCNJ2 (45).

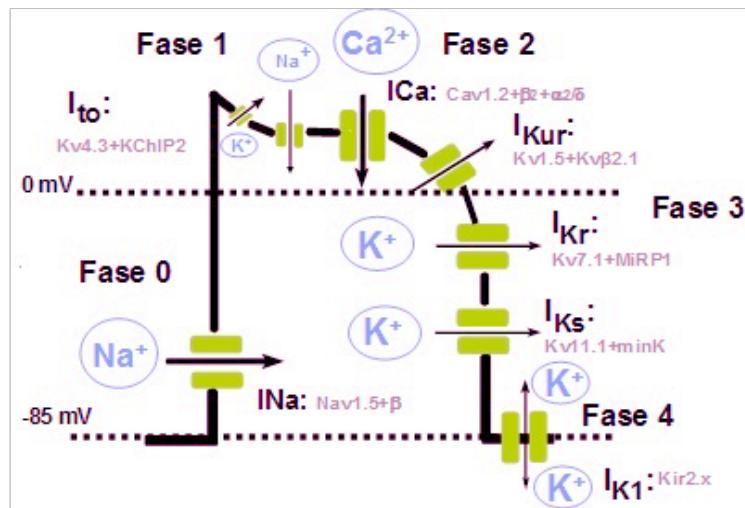


Fig. 9. Potencial de acción ventricular de la célula miocárdica. Adaptado de: <https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm>

La disfunción de uno o más de estos canales conduce a un desbalance en el equilibrio de corrientes totales prolongando el potencial de acción y por tanto el intervalo QTc (46). Además, este intervalo puede variar con situaciones fisiológicas como la frecuencia cardíaca: durante la taquicardia el intervalo QT es menor y con bradicardia éste se alarga. Por tanto, su valor hay que calcularlo en relación a la frecuencia cardiaca, lo que requiere una corrección, hablando de QT corregido o QTc (47).

En las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología de práctica clínica se considera un QTc prolongado si éste es  $\geq 480$  ms o si el paciente presenta un score QT largo  $> 3$  (donde se valoran antecedentes familiares, clínica sincopal, alteraciones genéticas o morfología de la onda T, entre otros) (48).

La prolongación del QTc es una alteración multifactorial que se puede dar en diversas condiciones: existen síndromes congénitos relacionados con alteraciones genéticas que alargan el QTc por problemas en los canales del potencial de acción ventricular (cLQTS – *Congenital Long QT Syndrome*). Pero, además, el alargamiento del intervalo QTc también puede ser adquirido por diversas condiciones (Tabla 1), siendo su prevalencia mayor que la de formas congénitas. Un QTc prolongado representa, frecuentemente, el efecto adverso de fármacos como consecuencia de alteraciones electrolíticas que interfieren con la electrofisiología del cardiomiocto, en particular con la reducción del canal IKr por el bloqueo del canal de potasio hERG (49). Otras causas de alteración

del intervalo QTc son las cardiomiyopatías, la isquemia miocárdica, las bradiarritmias, el daño miocárdico severo, las alteraciones endocrinas, las toxinas, las enfermedades hepáticas, las afecciones del sistema nervioso, el VIH, la malnutrición, la hipotermia y las toxinas. La prolongación del QTc (normalmente si este valor es de  $>500\text{ms}$ ) se asocia con arritmias ventriculares polimórficas y Torsada de Puntas, que incluso puede degenerar en una fibrilación ventricular fatal para el paciente. Este suceso normalmente requiere de presencia simultánea de varios factores de prolongación del QTc (congénitos o adquiridos) que operen de forma sinérgica sobre los canales iónicos responsables de la repolarización ventricular. De hecho, la repolarización normal depende de la interacción de corrientes iónicas múltiples, que incluso proveen de cierta redundancia (llamada “reserva de repolarización”) para proteger de la prolongación excesiva del QTc en determinados escenarios (50).

**Tabla 1:** Causas de síndrome de QTc prolongado (42).

<b>Principales causas de síndrome de QTc prolongado adquirido</b>	
<b>1. Fármacos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fármacos antiarrítmicos (clase I y clase III)</li><li>- Antibióticos (fluoroquinolonas, macrólidos, antifúngicos imidazólicos, antimaláricos, inhibidores de la proteasa VIH)</li><li>- Antihistaminérgicos (antagonistas del receptor H1 de la histamina)</li><li>- Fármacos psicoactivos (antidepresivos, antipsicóticos, litio, metadona)</li><li>- Fármacos antieméticos y procinéticos (cisaprida, domperidona, antagonistas del receptor de la serotonina 5-HT3).</li><li>- Quimioterápicos (trióxido de arsénico, tamoxifeno)</li><li>- Diuréticos (indapamida)</li><li>- Inotrópicos (inhibidores de la fosfodiesterasa III)</li><li>- Inmunosupresores (tacrolimus)</li></ul>
<b>2. Diselectrolitemias</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia</li></ul>
<b>3. Enfermedades estructurales cardíacas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, Tako-tsubo</li></ul>
<b>4. Bradiarritmias</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bloqueo auriculoventricular completo (o cualquier bradiarritmia, incluso transitoria)</li></ul>
<b>5. Trastornos endocrinos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hipotiroidismo, insuficiencia corticoesteroidea, diabetes mellitus, feocromocitoma</li></ul>
<b>6. Enfermedades inflamatorias</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Enfermedades inflamatorias cardíacas (miocarditis, Chagas, enfermedad reumática)</li><li>- Enfermedades inflamatorias sistémicas (artritis reumatoide, enfermedades del tejido conectivo)</li></ul>
<b>7. Autoinmunidad</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Autoanticuerpos Anti-Ro/SSA</li><li>- Otros autoanticuerpos: anti-receptor <math>\beta</math>1-adrenérgico, anti-canal de potasio Kv1.4</li></ul>
<b>8. Enfermedad hepática terminal</b>	
<b>9. Daño del sistema nervioso</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hemorragia subaracnoidea, hematoma talámico, disección en región derecha de cuello, neuropatía del sistema nervioso</li></ul>
<b>10. Infección por VIH</b>	
<b>11. Desnutrición</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Anorexia nerviosa, dietas de “proteínas líquidas”, bypass ileoyeyunal y gastroplastia, enfermedad celíaca</li></ul>
<b>12. Hipotermia</b>	
<b>13. Toxinas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Cocaína, arsénico, organofosfatos (insecticidas, gas nervioso)</li></ul>

La correcta medición del intervalo QTc es indispensable para la estratificación del riesgo de un paciente de presentar arritmias ventriculares. Actualmente se realizan mediciones automáticas con softwares avanzados. Sin embargo, se han realizado estudios que muestran la superioridad del cálculo manual por personal entrenado (51).

### 1.2.1. Medida manual del QTc (47)

Es preciso seguir una serie de pasos para la correcta medición:

1. Seleccionar la derivación apropiada (normalmente II o V5).
2. Medir el intervalo QT desde el inicio del QRS al final de la onda T. Se puede utilizar el método de la tangente para delimitar mejor el final de la onda T como se muestra en la Figura 10.

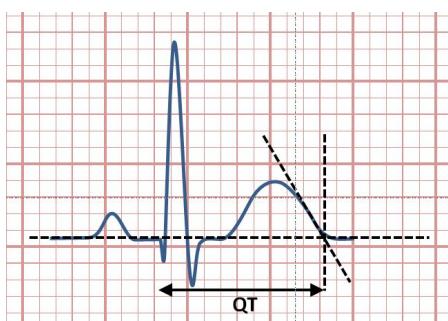


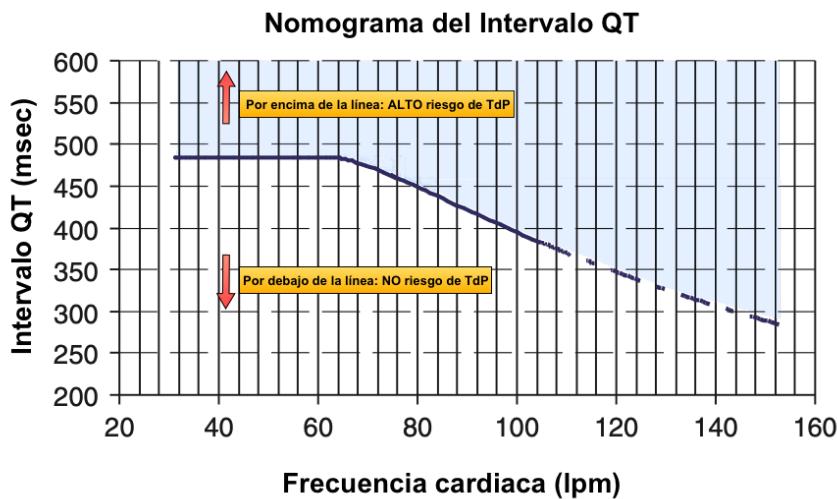
Fig. 10. Método de la tangente en medición del intervalo QTc.

3. Corrección del intervalo QTc. Existen diferentes fórmulas, pero ninguna ha mostrado superioridad. La de uso más extendido es la fórmula de Bazzet (52, 53).
  - a. Si el paciente está en fibrilación auricular, se recomienda calcular el intervalo QT de 5 latidos y corregirlo por la media de los R-R.
  - b. QRS ancho. La fórmula más simple y conveniente en este caso es la de Bogossian:

$$QTc = QT - 0.5 \times (\text{duración QRS})$$

#### 1.2.1.1. Nomograma

Existe una herramienta llamada Nomograma (Figura 11), que representa gráficamente la frecuencia cardíaca y el QT no corregido con el objetivo de establecer el riesgo de presentar Torsada de Pointes trazando un punto por encima o debajo de una línea en el gráfico. Si está disponible es el método más simple de interpretación del intervalo QT ya que ha sido comparado con la fórmula de Bazzet con sensibilidad y especificidad equivalente (44).



**Fig. 11.** El Nomograma del QT. Adaptado de Chan A et al. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram. QJM. 2007 Oct;100(10):609-15 (49).

### 1.2.2. El intervalo QTc y el sistema renina-angiotensina-aldosterona

Como se expuso anteriormente, el receptor ECA2 y el sistema renina-angiotensina están estrechamente relacionados con la infectividad del SARS-CoV2 en el humano y con sus efectos patogénicos. Dado que estos receptores, además de en otros tejidos, se encuentran en el miocardio, se ha querido explorar la evidencia de los mismos en relación al intervalo QTc.

Algunos artículos han establecido la actividad del sistema renina-angiotensina como un factor importante en la patogénesis de arritmias cardíacas. La sobreactivación neurohumoral, que ocurre tras determinados estímulos o en diversas afecciones crónicas, parece ser arritmogénica y su inhibición podría proteger de dicho riesgo. Los mecanismos propuestos giran en torno a la activación simpática, el incremento de liberación de norepinefrina a nivel local y la posible depleción de iones tan importantes como el potasio implicados en el potencial de membrana (54). La aldosterona, vía activación de receptor de mineralocorticoides, aumenta la expresión de ECA en los cardiomiositos generando una retroalimentación positiva. Esta sobreexpresión, además, aumenta la fibrosis cardíaca y el remodelado a través de la generación a nivel mitocondrial y vascular de especies de oxígeno reactivas y un exceso de estrés oxidativo (55).

En la enfermedad renal crónica, este fenómeno ha sido ampliamente estudiado. En estados terminales de enfermedad renal crónica y en pacientes sometidos a hemodiálisis se ha visto que existe una regulación al alza de la actividad del sistema renina-angiotensina. Esto puede conllevar a una remodelación de los canales iónicos cardíacos, lo que conduciría a una prolongación de la repolarización cardiaca (56).

Se ha observado asimismo, que ciertos polimorfismos en alelos del sistema (por ejemplo el polimorfismo de inserción / delección del alelo D, que confiere una alta actividad a la ECA) están relacionados con la prolongación del intervalo QTc (57, 58).

Por tanto, la prolongación del intervalo QTc parecería estar estrechamente relacionada con el sistema renina-angiotensina que, asimismo, es uno de los sistemas fundamentales de la progresión de la actividad patogénica de la COVID-19.

### **1.2.3. QTc y fármacos**

Así como el cLQTS se da como resultado de múltiples mutaciones en las diferentes corrientes iónicas, en la prolongación del QTc de causa farmacológica la causa fundamental es el bloqueo del componente rápido de la corriente rectificadora tardía de potasio (IKr). Este canal KCNH2, por sus características conformacionales y bioquímicas, es susceptible al bloqueo por fármacos de diferentes estructuras y características como antiarrítmicos, antipsicóticos, antibióticos o antihistamínicos. El bloqueo del resto de canales de potasio y calcio así como los canales de sodio es mucho menos probable, aunque se han descrito algunos fármacos susceptibles de interferir con su correcto funcionamiento (49).

#### **1.2.3.1. QTc y tratamiento del SARS-CoV-2**

Al inicio de la pandemia, dado el desconocimiento del nuevo coronavirus y sus posibles dianas terapéuticas, se comenzaron a utilizar fármacos con efectos ya previamente estudiados sobre el QTc, y con los que posteriormente no se observó claro beneficio, como la hidroxicloroquina o la azitromicina (59,60). Poco

después, cuando se empezaron a conocer los mecanismos fisiopatológicos del SARS-CoV-2 y la cascada inflamatoria que provocaba (22), se comenzarían a utilizar tratamientos que todavía están vigentes a día de hoy, como inhibidores de la vía de la IL-6 (Tocilizumab), inhibidores de la Janus quinasa (Baricitinib) o el Remdesivir, además de terapia corticoidea con dexametasona. Se ha estudiado la cardiotoxicidad de dichos fármacos: el Tocilizumab no ha mostrado efectos indeseables, e incluso un estudio de *Lazzerini et al.* (61,62) mostró que disminuía la prolongación del QTc en consonancia con la IL-6; se han reportado efectos adversos con Remdesivir en relación a hipotensión, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular y efectos proarrítmicos, bradicardia o anormalidades en la onda T con algún caso de bloqueo auriculo-ventricular completo y paro cardíaco, sobre todo en aquellos pacientes con cardiopatía previa. Sin embargo, se necesita más información para corroborar que éstos sean efectos adversos del fármaco (63,64). Por otro lado, en una serie de 67 pacientes tratados con Remdesivir, se observaba prolongación significativa del QTc, pero sin episodios de Torsades de Pointes (65). Poca información hay al respecto de los inhibidores de la Janus quinasa y el QTc, pero en estudios previos a la era COVID-19 no se observó prolongación del intervalo QTc con este grupo de fármacos (66,67).

Otros tratamientos tales como colchicina, ivermectina, lopinavir-ritonavir o Vitamina D no han demostrado aportar beneficio en pacientes con infección activa por SARS-CoV-2.

#### **1.2.4. QTc y estados proinflamatorios y autoinmunidad**

Numerosos estudios han relacionado la activación de la inflamación sistémica de diferentes causas con una prolongación significativa del intervalo QTc.

En una revisión del año 2015, *Lazzerini et al.* (45) recopilaron los principales artículos publicados en relación a la inflamación y la autoinmunidad con la prolongación del intervalo QTc. Por una parte, las enfermedades inflamatorias cardíacas, como la miocarditis, la endocarditis, la enfermedad de Chagas difusa o la carditis reumática, han mostrado estar asociadas con el alargamiento del QTc lo que se ha asociado además con empeoramiento del pronóstico (68–70).

Pero no solo las enfermedades inflamatorias cardiacas, sino también las sistémicas se han relacionado con dicha prolongación. La evidencia más sólida la encontramos en la artritis reumatoide (AR) y en enfermedades del tejido conectivo.

Los pacientes con AR presentan el doble de riesgo de muerte súbita que la población general (71) y se ha observado que en dicha población el QTc se encuentra alargado de forma frecuente y se asocia con la severidad de la enfermedad y marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación glomerular (VSG) o niveles de citoquinas elevados (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10) (72–74). Asimismo, se ha demostrado que el tratamiento con tocilizumab (anti-IL6) se asocia con un acortamiento del QTc en concordancia con el descenso de PCR y niveles circulantes de TNF $\alpha$  (61).

También se han realizado estudios en enfermedades del tejido conectivo como el lupus eritematoso, relacionando el QTc prolongado con mayor inflamación sistémica (75), o en otras enfermedades con inflamación sistémica como la enfermedad inflamatoria intestinal o la psoriasis (76).

La infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido también asociada con una prolongación del intervalo QTc y sobre todo en relación a altos niveles de factores inflamatorios (77,78).

Por otra parte, no solo en individuos con enfermedades inflamatorias se ha demostrado esta asociación. Algunos estudios han relacionado la elevación aparentemente asintomática de la PCR, IL6 o el TNF $\alpha$  en individuos sanos con la prolongación del QTc (79–81).

Asimismo, en los últimos años diversos estudios han asociado la autoinmunidad con la patogénesis de arritmias cardiacas por la interferencia de autoanticuerpos en las propiedades bioeléctricas cardíacas, tanto afectando a receptores específicos, como canales iónicos o enzimas de la superficie cardiaca. En particular, dentro de esta inestabilidad eléctrica, se ha observado que algunos de estos anticuerpos (como anti-Ro/SSA, anti- $\beta$ 1 o anti-Kv1.4, relacionados con diversas patologías) podrían inducir un síndrome de QT largo adquirido de origen autoinmune (45).

#### 1.2.4.1. Mecanismos

Se han llevado a cabo estudios básicos que han asociado los efectos directos de las citoquinas proinflamatorias sobre la electrofisiología cardiaca, particularmente induciendo cambios en la expresión y función de los canales de potasio y calcio (82–85) como se muestra en la Tabla 2 (45):

**Tabla 2:** Efectos conocidos de las citoquinas inflamatorias en el potencial de acción ventricular.

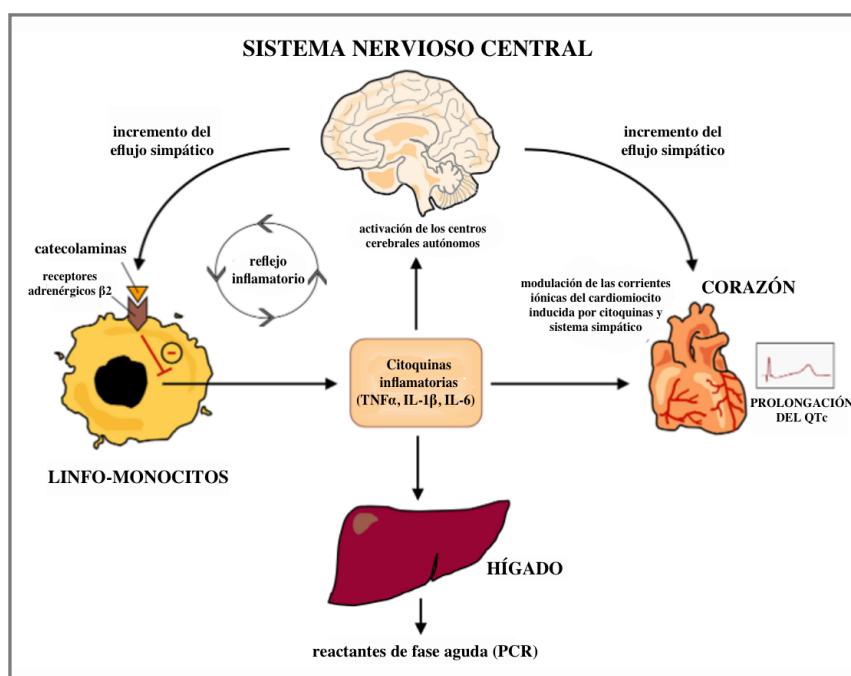
Citoquina	Efectos en las corrientes iónicas del cardiomocito	Mecanismos moleculares	Efectos en el potencial de acción
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Disminución IKr	Deterioro de la función del canal de potasio hERG (a través de la estimulación de ROS)	Prolongación
	Disminución Ito	Expresión reducida de los canales de potasio Kv4.2 y Kv4.3, a través de la inducción de iNOS, la generación de ROS, la activación de NFkB y la inhibición de KChIP-2	
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Incremento ICaL	Mediado vía lipooxigenasa	Prolongación
<b>IL-6</b>	Incremento ICaL	Mejora de la función del canal de calcio Cav1.2 (a través de la fosforilación mediada por SHP2/ERK)	Prolongación

iNOS: enzima óxido nítrico-sintetasa; ROS: especies reactivas de oxígeno; NFkB: factor nuclear kappa-B; KChIP-2: proteína de interacción con el canal de K; SHP/ERK, fosfatasa que contiene el dominio de homología 2 de Src/quinasa regulada por señal extracelular.

Además, se ha asociado también la inflamación con una prolongación del QTc de una forma indirecta, induciendo disfunción del sistema nervioso autónomo. En el cerebro las citoquinas inflamatorias incrementan la acción del sistema simpático, a su vez reduciendo la producción de las mismas, y generando actividad inmunoinflamatoria por la activación de receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos que se expresan en linfocitos y monocitos circulantes. Este circuito de control, llamado reflejo inflamatorio, es crucial para amortiguar la respuesta inmunoinflamatoria. Sin embargo, la activación del sistema simpático central no sólo afecta al sistema inmunitario, sino también al resto de los sistemas corporales (86,87). En el cardiomocito, la activación del receptor  $\beta$ -adrenérgico afecta a la corriente de calcio (ICaL) y potasio (IKs, IKr) con un efecto neto de aumento del potencial de acción (88) (Figura 12). Además, el aumento de niveles

de catecolaminas se ha observado como un factor de prolongación del QTc en individuos sanos (89).

Se ha demostrado a su vez una relación estricta entre la duración de la inflamación crónica y la severidad de la disfunción del sistema nervioso autónomo, que se muestra como una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (90). Esta variabilidad también se ha asociado de manera inversa con elevación de la PCR y citoquinas inflamatorias en sujetos sanos y con enfermedad cardiovascular (91).



**Fig. 12.** Mecanismos potencialmente responsables de la prolongación del QTc mediada por la inflamación. Adaptada de Lazzerini PE et al..Long QT Syndrome: An Emerging Role for Inflammation and Immunity. *Front Cardiovasc Med.* 2015 May 27;2:26. (45)

En relación a los mecanismos relacionados con un síndrome QT largo adquirido de origen autoinmune, éstos no se conocen totalmente, aunque la evidencia actual parece indicar que los autoanticuerpos podrían afectar de forma directa al cardiomiocto interfiriendo con la función de los canales iónicos (45).

### 1.2.5. QTc e infección aguda

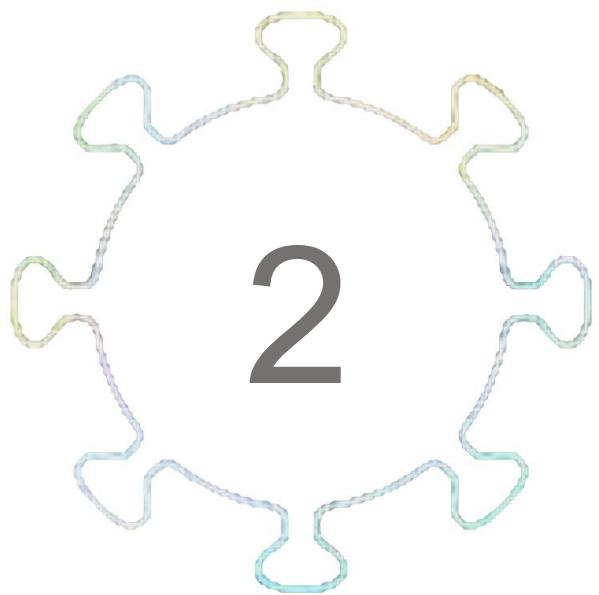
Se ha observado que los pacientes con infecciones activas, particularmente sepsis y neumonía, presentan más riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita con una mayor mortalidad intrahospitalaria (92). Los mecanismos

arrítmicos son probablemente complejos e incluyen depresión de la contractilidad miocárdica, hipoxia celular y acidosis, fallo renal y desbalances hidroelectrolíticos y autonómicos. Pero también se ha visto que, en muchos casos, la muerte súbita asociada a infección ocurre sin compromiso multisistémico como shock o insuficiencia respiratoria.

En un estudio de *Lazzerini et al.*, “QTc Prolongation in Acute Infections” (93), se calculó el QTc a un total de 41 pacientes con infecciones activas de diverso tipo. Se observó que éste se encontraba prolongado de forma frecuente y significativa en comparación con controles no infectados, y sin relación con tratamientos antimicrobianos concomitantes que alargaran el QTc. Su normalización era a su vez rápida y en paralelo con la reducción de PCR y niveles de citoquinas. En el mismo estudio, en una cohorte diferente de 16 pacientes, se relacionó de forma inversa la expresión de los canales de potasio KCNJ2 medidos por reacción cuantitativa en tiempo-real de la cadena de la polimerasa circulante (y que están fuertemente relacionados con los medidos en el tejido ventricular mediante biopsia), con los cambios en los niveles de PCR e IL-1 de los pacientes con infección activa.

No sabemos exactamente los mecanismos que provocan un aumento del intervalo QTc en las infecciones agudas, pero parece quedar claro que en estas condiciones se establece un mayor riesgo de presentar QTc prolongados, no solo por fármacos concomitantes, sino también en relación con el estado proinflamatorio que se genera.





## JUSTIFICACIÓN



## JUSTIFICACIÓN

En diciembre de 2019 se empezaron a registrar en la provincia de Wuhan los primeros casos de una infección respiratoria de etiología desconocida que evolucionaba, en un número no despreciable de pacientes, a un cuadro grave de hipoxemia, distrés respiratorio, sepsis e incluso fallo multiorgánico y muerte. El agente causal de dicho cuadro fue posteriormente identificado como un nuevo coronavirus humano que se denominó SARS-CoV-2 (94). En menos de cuatro meses, la enfermedad causada por dicho agente, la COVID-19, superó todas las barreras internacionales y el 11 de marzo del 2020 se declaró enfermedad pandémica por la OMS. Los casos se multiplicaban de forma exponencial, causando una demanda y saturación del sistema sanitario que obligaría a los Órganos de Gobierno a tomar medidas excepcionales. La gran presión asistencial y la escasez de recursos humanos y materiales exigía llevar a cabo una priorización de pacientes según el cuadro clínico que presentaban, con transformación de plantas convencionales prácticamente en Unidades de Cuidados Críticos (95, 96). Ante este panorama, la necesidad de investigar herramientas de identificación temprana de mal pronóstico parecía vital para intentar diferenciar a aquellos individuos con más riesgo de presentar mala progresión del cuadro clínico y, con ello, extremar la vigilancia clínica y adelantar un tratamiento intensivo. En los momentos iniciales, se establecieron ciertas características clínicas como marcadores de mal pronóstico en la infección por SARS-CoV-2, como la edad, y comorbilidades (hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer), además de factores analíticos (elevación de ferritina y Dímero D o leucopenia) (97, 98).

Asimismo, y aunque las principales manifestaciones clínicas de la COVID-19 eran respiratorias, la reducida evidencia que se tenía en los primeros momentos de la pandemia ya hacía intuir una afectación más generalizada a nivel sistémico, estando el sistema cardiovascular muy probablemente implicado (35).

Por otra parte, el efecto de estados proinflamatorios, tanto por enfermedades inflamatorias crónicas como por infecciones agudas, sobre la prolongación del intervalo QTc de causa no farmacológica ya era conocido en etapas iniciales de la COVID-19 (60–62, 82). Esa prolongación del intervalo QTc se había asociado asimismo con un empeoramiento del pronóstico (68–70).

Al inicio de nuestro trabajo, la mayoría de información acerca del papel pronóstico del intervalo QT en la COVID-19, radicaba en estudios que analizaban el efecto del tratamiento con hidroxicloroquina y azitromicina sobre el QTc, su prolongación y el riesgo arrítmico (99–102). Además, el efecto de estos tratamientos en el pronóstico no estaba del todo establecido, e incluso se comenzaba a desaconsejar su administración.

Con el objetivo de ampliar los conocimientos acerca del rol pronóstico de la prolongación del intervalo QTc en la infección aguda por SARS-CoV-2, iniciamos nuestro primer trabajo. En él, recogimos los datos clínicos, analíticos y los eventos presentados durante la COVID-19 de 623 pacientes a los que se había realizado un electrocardiograma basal, es decir, un electrocardiograma en las primeras 48h tras el diagnóstico de la enfermedad y sin haber sido administrada medicación que potencialmente alargara el intervalo QTc. Con ello, quisimos investigar tanto la incidencia del QTc prolongado en esta población como su asociación con eventos adversos y aumento de la mortalidad. Hasta donde nosotros sabemos, éste fue el primer estudio que relacionó el QTc basal de enfermos por SARS-CoV-2 con el pronóstico durante la infección aguda. Observamos que la presencia de un QTc prolongado al ingreso ( $\geq 480\text{ms}$ ) no era despreciable (9.8%) y que éstos presentaban peor pronóstico en términos de mortalidad (41.0% vs. 8.7%,  $p < 0.001$ ).

En vista de los resultados de este primer trabajo, se decidió realizar un seguimiento prolongado durante 1 año a aquellos pacientes supervivientes de la COVID-19 y con el alta hospitalaria, con dos objetivos: uno, evaluar el comportamiento del intervalo QTc realizando un ECG control a los 7 meses; y dos, ver si había relación entre el QTc prolongado basal o QTc prolongado en el ECG de control con un mayor número de eventos adversos en el seguimiento. Para ello realizamos un estudio de cohortes prospectivo en el cual se realizó un

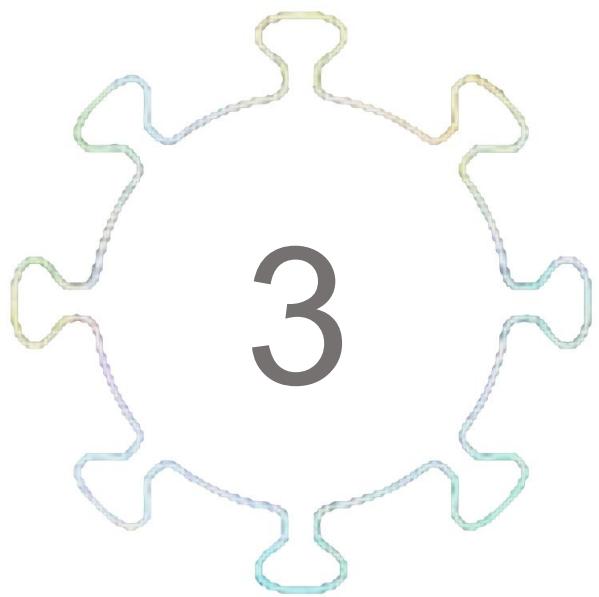
ECG y analítica de control a los 7 meses a 421 pacientes y un control clínico a un año a un total de 523 pacientes supervivientes de la enfermedad.

La actual tesis pretende:

1. Determinar la prevalencia de pacientes afectados por la COVID-19 con un QTc prolongado de forma basal.
2. Determinar si este QTc prolongado se asocia a un peor pronóstico, a corto y a largo plazo, y cómo evoluciona tras haber superado la infección.

Con estos supuestos, la actual tesis se ha realizado mediante dos trabajos. Un primer estudio de cohortes prospectivo de pacientes consecutivos diagnosticados de la COVID-19 en el Hospital del Mar en el que se pretendía determinar la prevalencia de QTc prolongado basal y sus implicaciones en el pronóstico de la enfermedad; y un segundo estudio, diseñado tras los resultados del primero, que pretendía determinar la evolución del intervalo QTc en los pacientes que habían superado la infección por SARS-CoV-2 y relacionar tanto el QTc basal como el QTc en el seguimiento con los eventos a largo plazo.





## HIPÓTESIS

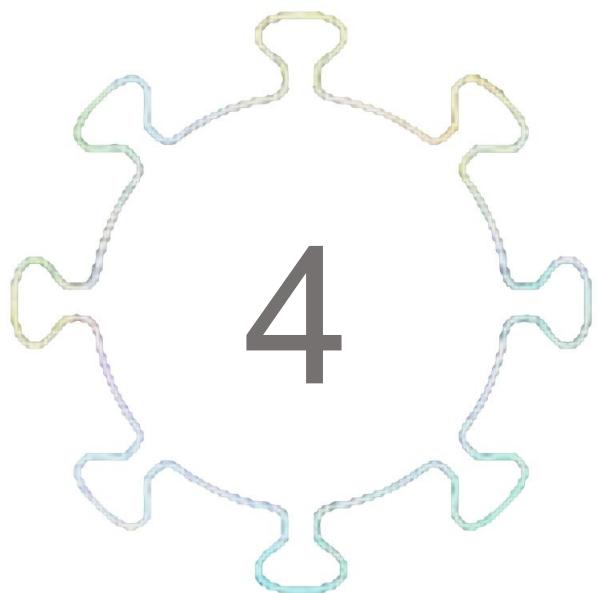


## HIPÓTESIS

La COVID-19 es una entidad que presenta una afectación predominantemente respiratoria. Sin embargo, el estado proinflamatorio sistémico que asocia podría repercutir en el tejido miocárdico y en el normal funcionamiento de las corrientes iónicas de la despolarización ventricular siendo este efecto más relevante a mayor gravedad.

- La prolongación del intervalo QTc al ingreso hospitalario es prevalente en la infección por la COVID-19.
- La prolongación del intervalo QTc al ingreso es un factor predictor de mayor mortalidad y peor evolución en pacientes hospitalizados por SARS-CoV2.
- Los supervivientes de la fase aguda de la COVID-19 normalizan en su mayoría el QTc a los 6 meses.
- La prolongación del intervalo QTc al ingreso es un factor predictor de mayor mortalidad o peor evolución en pacientes supervivientes de la COVID-19 a largo plazo (12 meses).
- Los pacientes con QTc alargado al ingreso que persisten con alargamiento del QTc a los 6 meses presentan peor evolución clínica a los 12 meses en relación con aquellos que normalizan el QTc en el seguimiento.





## OBJETIVOS



# OBJETIVOS

## 4.1. Objetivo principal:

- Evaluar la prevalencia de pacientes afectados por la COVID-19 con un QTc prolongado de forma basal y determinar si este QTc prolongado se asocia a un peor pronóstico, a corto y a largo plazo.

## 4.2. Objetivos secundarios:

- Valorar la relación entre un intervalo QTc basal prolongado en pacientes afectados por la COVID-19 con las características demográficas basales y las comorbilidades previas.
- Relacionar la prolongación del intervalo QTc basal con mayor respuesta inflamatoria, elevación de biomarcadores cardíacos y presencia de arritmias cardíacas malignas durante el ingreso.
- Analizar la evolución temporal del intervalo QTc durante la hospitalización y en el seguimiento a medio plazo (6 meses).
- Comparar la evolución clínica y pronóstico a los 12 meses de seguimiento de los pacientes con persistencia del QTc prolongado con aquellos que lo normalizan en el ECG de control a los 6 meses.





# COMPENDIO DE PUBLICACIONES



# COMPENDIO DE PUBLICACIONES

## 5.1. Breve resumen de la metodología

Nuestro grupo llevó a cabo un estudio de cohortes prospectivo unicéntrico en el Hospital del Mar, Barcelona. Se incluyeron pacientes desde el 27 de febrero al 7 de abril del 2020. Dicho estudio tuvo dos fases:

- Una primera en la que se analizaron datos de la cohorte basal en función del intervalo QTc al ingreso por SARS-CoV2 (primer artículo).
- Una segunda en la que se realizó un segundo ECG a los pacientes que habían sobrevivido al ingreso por COVID-19 y donde se recogieron eventos del seguimiento (segundo artículo).

La muestra basal incluyó a todos los pacientes consecutivos, que consultaban en nuestro centro, con enfermedad por SARS-CoV-2 confirmada mediante un test de reacción en cadena de la polimerasa (PCR-SARS-CoV-2) en el tiempo de inclusión del estudio.

Se definió como electrocardiograma basal a aquél realizado en las primeras 48 horas tras el diagnóstico de COVID-19 confirmado por laboratorio y siempre antes de la administración de cualquier medicación con efecto conocido sobre el intervalo QTc. Se midieron los siguientes parámetros: intervalo QRS (ms), intervalo QT; y el QT corregido (QTc) se calculó de forma automática como el tiempo desde el inicio de la onda Q al final de la onda T y se corrigió por frecuencia cardíaca por la fórmula de Bazett (QTc). Todas las medidas se revisaron manualmente por investigadores entrenados. En la circunstancia de un complejo QRS ancho, se usó la fórmula de Bogossian para corregir el QT. El QTc prolongado se definió como un QTc  $\geq$  480 milisegundos (ms). Se recogieron, además, los ECG evolutivos de todos los pacientes y se calculó el valor del intervalo QTc en los mismos. Se realizó asimismo una comparación estadística entre aquellos pacientes con ECG basal y sin ECG basal.

La prolongación del QTc se definió como un incremento de al menos un milisegundo en el QTc de los ECG sucesivos en comparación con el QTc basal.

Un total de 542 pacientes con ECG basal fueron dados de alta a domicilio tras haber superado el ingreso por la COVID-19. De ellos, 19 pacientes se perdieron durante el seguimiento. Del total de los 523 sujetos disponibles para seguimiento clínico, un 80,5% (421 pacientes) consintió la repetición de un segundo electrocardiograma tras el alta hospitalaria (Figura 13). Se realizó un seguimiento electrocardiográfico presencial entre los 5 a 7 meses, con una media de seguimiento de 7,9 meses. En dicho seguimiento se realizaba también un análisis de sangre.

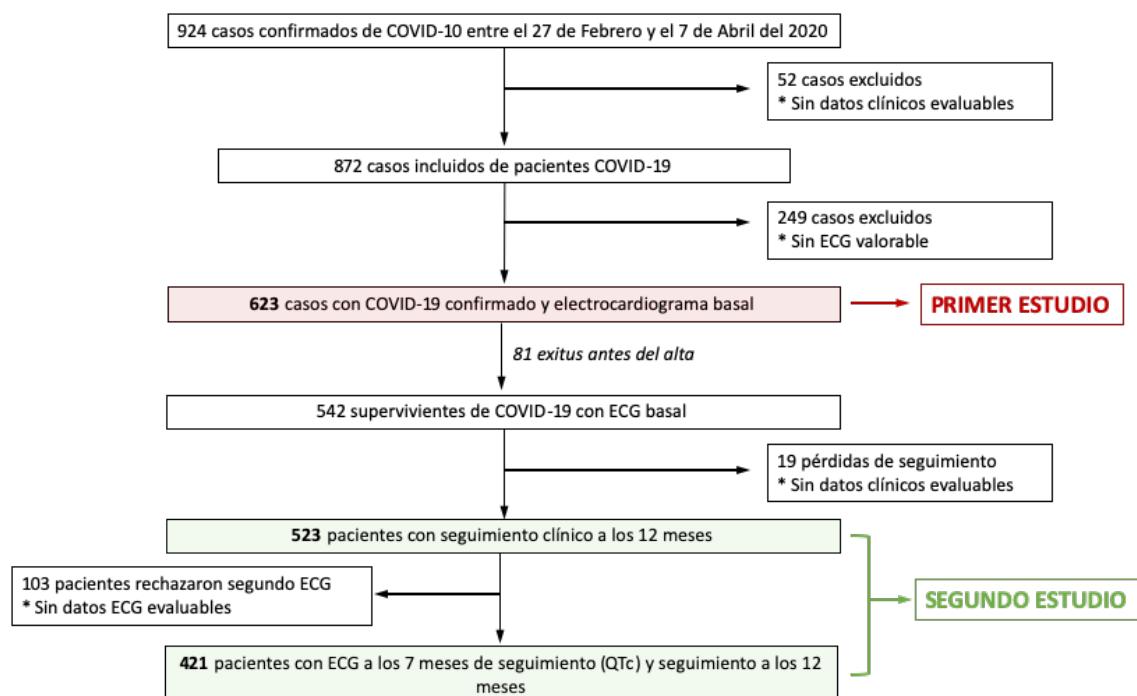


Fig. 13. Diagrama de Flujo de Selección de Pacientes.

El QTc prolongado se definió como un QTc  $\geq 480$  milisegundos (ms). Un QTc basal  $< 480$  ms y un QTc  $\geq 480$  a los siete meses se denominó nuevo QTc prolongado en el seguimiento. Un QTc inicial  $\geq 480$  ms que continuaba siendo prolongado (QTc  $\geq 480$  ms) a los siete meses se denominó QTc prolongado persistente en el seguimiento. Un QTc inicial  $\geq 480$  ms que progresó a la normalidad (QTc  $< 480$  ms) a los siete meses se denominó QTc normalizado en el seguimiento.

Se realizó un seguimiento al año por contacto telefónico y mediante historia clínica electrónica. Se definió el evento compuesto al año de seguimiento como mortalidad, reingreso hospitalario o nueva arritmia.

## 5.2. Artículo 1

Farré N, Mojón D, Llagostera M, Belarte-Tornero LC, Calvo-Fernández A, Vallés E, et al. Prolonged QT Interval in SARS-CoV-2 Infection: Prevalence and Prognosis. *J Clin Med.* 2020 Aug 21;9(9):2712. doi: 10.3390/jcm9092712. PMID: 32839385; PMCID: PMC7563186.



Article

### Prolonged QT Interval in SARS-CoV-2 Infection: Prevalence and Prognosis

Núria Farré <sup>1,2,3,\*</sup>, Diana Mojón <sup>1</sup>, Marc Llagostera <sup>1</sup>, Laia C. Belarte-Tornero <sup>1,2,3</sup>, Alicia Calvo-Fernández <sup>1,2</sup>, Ermengol Vallés <sup>1,2,3</sup>, Alejandro Negrete <sup>1</sup>, Marcos García-Guimaraes <sup>1</sup>, Yolanda Bartolomé <sup>1</sup>, Camino Fernández <sup>1</sup>, Ana B. García-Duran <sup>1</sup>, Jaume Marrugat <sup>4,5</sup> and Beatriz Vaquerizo <sup>1,2,3</sup>

- <sup>1</sup> Department of Cardiology, Hospital del Mar, 08003 Barcelona, Spain; 62834@parcdesalutmar.cat (D.M.); 62205@parcdesalutmar.cat (M.L.); 62547@parcdesalutmar.cat (L.C.B.-T.); 61725@parcdesalutmar.cat (A.C.-F.); 99056@parcdesalutmar.cat (E.V.); negrete\_alejandro@hotmail.com (A.N.); marcos.garcia.guimaraes@gmail.com (M.G.-G.); 97096@parcdesalutmar.cat (Y.B.); 60851@parcdesalutmar.cat (C.F.); abgarciadurran@psmar.cat (A.B.G.-D.); 97912@parcdesalutmar.cat (B.V.)  
<sup>2</sup> Department of Medicine, School of Medicine, Univ Autonoma de Barcelona, 08003 Barcelona, Spain  
<sup>3</sup> Heart Diseases Biomedical Research Group (GREC), IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), 08003 Barcelona, Spain  
<sup>4</sup> REGICOR (Registre Gironí del Cor) Study Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), 08003 Barcelona, Spain; jaume@imim.es  
<sup>5</sup> CIBER (Centro de Investigación Biomédica en Red) of Cardiovascular Diseases (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 08003 Barcelona, Spain

\* Correspondence: NFarréLopez@parcdesalutmar.cat

Received: 15 July 2020; Accepted: 20 August 2020; Published: 21 August 2020



**Abstract:** Background: The prognostic value of a prolonged QT interval in SARS-CoV2 infection is not well known. Objective: To determine whether the presence of a prolonged QT on admission is an independent factor for mortality in SARS-CoV2 hospitalized patients. Methods: Single-center cohort of 623 consecutive patients with positive polymerase-chain-reaction test (PCR) to SARS Cov2, recruited from 27 February to 7 April 2020. An electrocardiogram was taken on these patients within the first 48 h after diagnosis and before the administration of any medication with a known effect on QT interval. A prolonged QT interval was defined as a corrected QT (QTc) interval >480 milliseconds. Patients were followed up until 10 May 2020. Results: Sixty-one patients (9.8%) had prolonged QTc and only 3.2% had a baseline QTc > 500 milliseconds. Patients with prolonged QTc were older, had more comorbidities, and higher levels of immune-inflammatory markers. There were no episodes of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation during hospitalization. All-cause death was higher in patients with prolonged QTc (41.0% vs. 8.7%,  $p < 0.001$ , multivariable HR 2.68 (1.58–4.55),  $p < 0.001$ ). Conclusions: Almost 10% of patients with COVID-19 infection have a prolonged QTc interval on admission. A prolonged QTc was independently associated with a higher mortality even after adjustment for age, comorbidities, and treatment with hydroxychloroquine and azithromycin. An electrocardiogram should be included on admission to identify high-risk SARS-CoV-2 patients.

**Keywords:** QT interval; COVID-19; hydroxychloroquine; azithromycin; prognosis; death

#### 1. Introduction

Previous reports have highlighted the potential risk of cardiac complications and arrhythmias in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection [1]. The presence of a prolonged QT interval can further worsen prognosis. However, most of the information about the prognostic role of QT interval in SARS-CoV-2 infection has been derived from studies analyzing the

effects of the treatment with hydroxychloroquine and azithromycin [2–6], a treatment associated with QT interval prolongation. The benefits of these treatments on prognosis are currently controversial.

Baseline QT interval abnormalities in the setting of SARS-CoV-2 infection can be secondary to the viral infection per se, the inflammatory state associated with SARS-CoV-2 infection, and ischemia or hypoxia [1]. Indeed, several viral infections like human immunodeficiency virus (HIV) and dengue have been independently associated with a prolonged QT interval [7–9]. Interestingly, acute coronavirus infection has been associated with a prolonged QT interval in rabbits [10], which suggests that the virus might have a direct effect on the heart. On the other hand, in the absence of infection, systemic inflammation and elevated C-reactive protein (CRP) have also been associated with QT prolongation [11–16]. These associations seem to be mediated, at least in part, by elevated interleukin-6 (IL-6) levels. Treatment with tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, has been associated with QT interval shortening [12,13]. Intriguingly, in men with HIV infections, those with elevated IL-6 had more prolonged QT [17], suggesting a potential additive effect of infection and inflammation on the QT interval. Thus, the presence of a prolonged QT interval on admission might be a marker of worse prognosis irrespective of the treatment the patients receive. Therefore, the aim of this study was to test the hypothesis that the presence of prolonged QT on admission is an independent factor for mortality in patients with SARS-CoV-2 infection.

## 2. Experimental Section

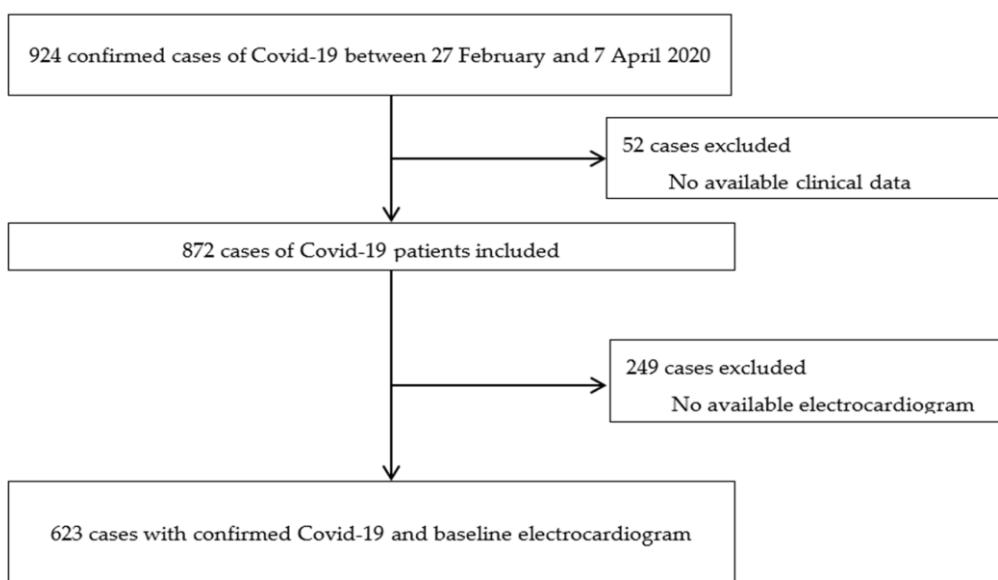
A single-center cohort study conducted at *Hospital del Mar*, Barcelona, Spain, from 27 February to 7 April 2020. Patients were followed up until 10 May 2020. All consecutive patients with laboratory-confirmed COVID-19 by means of polymerase-chain-reaction (PCR) test were included in the study. We collected demographic data, laboratory findings, comorbidities, and treatment received.

Baseline electrocardiogram (ECG) was defined as the ECG taken within the first 48 h after laboratory-confirmed COVID-19 diagnosis and always before the administration of any medication with a known effect on the QT interval. QT was automatically calculated as the time from the start of the Q wave to the end of the T wave and corrected for heart rate by the Bazett formula (QTc). All ECGs were done with the Philips PageWriter TC30 Cardiograph (Koninklijke Philips, Eindhoven, The Netherlands). Prolonged QTc was defined as a QTc > 480 milliseconds (ms) [18]. Although ECG was recommended in all patients, and especially in those who would receive medication that potentially modifies the QT interval, the decision to order the ECG was left to clinicians and adapted to the logistic capabilities of the center during the pandemic. Therefore, in the current analysis, we focused on patients who had a baseline ECG (Figure 1). However, patients who had a baseline ECG were also compared to those who did not have a baseline ECG. When patients had more than one ECG during hospitalization, maximum QTc interval was also collected. QTc prolongation was defined as an increase of at least one millisecond in QTc compared to baseline QTc.

According to the protocol at our center at the time of the study, treatment with hydroxychloroquine and azithromycin was recommended to all patients. Azithromycin was given once a day (500 mg) for three days and hydroxychloroquine was given five days at a dose of 400 mg twice a day the first day and 200 mg twice a day the following four days. This treatment was contraindicated when QTc was longer than 550 ms. If QTc was longer than 500 ms, a daily ECG was mandatory. The use of tocilizumab was decided based on the presence of pulmonary infiltrates on chest X-ray or worsening of previous infiltrates,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , and at least one of these parameters:  $\text{IL6} \geq 40 \text{ ng/L}$  (or  $\text{PCR} \geq 100 \text{ mg/L}$ ),  $\text{D dimer} \geq 1000 \text{ ng/mL}$ , or ferritin  $\geq 700 \text{ ng/mL}$ .

The primary endpoint was all-cause death at 30 days after COVID-19 diagnosis.

This study was performed in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki, ISO 14155 and clinical practice guidelines. The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee and the hospital's research commission (number CEIm 2020/9178). Oral informed consent was obtained, but the need for written informed consent was waived in light of the infectious disease hazard.



**Figure 1.** Flowchart of patient selection.

#### Statistical Analysis

Categorical variables were summarized as number and percentages, and continuous variables were summarized as the mean and standard deviation (SD), or the median and interquartile range (IQR), depending on the variable distribution. Patients' characteristics were compared between prolonged QTc (cut-off point  $> 480$  ms) and outcome status categories (death) by Student's *t*-test or Mann–Whitney U test for continuous variables, and by Pearson's chi-squared test for categorical variables.

Kaplan–Meier survival estimates were used to calculate the 30-day observed cumulative incidence of death, and statistical significance was tested by the log-rank test. The adjusted hazard ratio (HR) of death for QTc status was analyzed using Cox proportional hazard models. The models were adjusted for potential confounders selected by stepwise forward inclusion, among patient characteristics that were significantly associated with a prolonged QTc status as well as with the composite endpoint (death). Because the number of end-points was low, it was not possible to include all variables with  $p < 0.05$ . We chose the variables with  $p$ -value  $< 0.001$  and prevalence  $> 5\%$ , therefore moderate to severe valve heart disease was not included in the model (overall prevalence 3.7%). The variables included in the model were age, baseline QTc  $> 480$  ms, chronic kidney disease, treatment with azithromycin and hydroxychloroquine, ischemic chronic disease, atrial fibrillation or flutter, heart failure, and the presence of any cardiovascular risk factor. We acknowledge that there might be a survival bias associated with treatment (or an immortal time bias) wherein you must survive long enough to be treated. However, since the treatment with HCQ and AZM are known to prolong QT and might predispose to ventricular arrhythmias, we thought that the inclusion of treatment in the model was warranted. However, in order to minimize the bias, we created a model with the same variables except did not include the treatment received. Second, we also did a sensitivity analysis excluding patients who died during the first 48 h of admission. Finally, standardized differences were calculated, and a difference  $> 0.10$  was considered clinically significant. In addition,  $p$ -values  $< 0.05$  were considered statistically significant. All tests were performed with SPSS version 25 (IBM SPSS versión 25, Armonk, NY, USA).

### 3. Results

Sixty-one patients (9.8%) had prolonged QTc on admission. Only 20 patients (3.2%) had a baseline QTc > 500 ms. Baseline characteristics are described in Table 1. Briefly, patients with prolonged QTc were older and had more comorbidities. Moreover, they had higher levels of C-reactive protein, leucocytes, lactate, and procalcitonin. Similar results were seen in patients who died (Table 2).

**Table 1.** Comparison of baseline characteristics and clinical presentation between patients with and without prolonged QTc on admission.

	QTc ≤ 480 (n = 562)	QTc > 480 (n = 61)	p-Value	Standardized Differences
Women	237 (42.2)	30 (49.2)	0.29	0.14107
Age, years	62.9 ± 16.9	76.6 ± 12.6	<0.001	-0.92172
Diabetes	88 (15.7)	30 (49.2)	<0.001	0.76703
Hypertension	244 (43.4)	46 (75.4)	<0.001	0.68911
Dyslipidemia	179 (31.9)	33 (54.1)	<0.001	0.46121
CV Risk factors	360 (64.1)	55 (90.2)	<0.001	0.65377
Obesity	97 (21.7)	15 (28.8)	0.239	0.16617
Ischemic chronic disease	36 (6.4)	15 (24.6)	<0.001	0.51915
Atrial fibrillation or flutter	37 (6.6)	15 (24.6)	<0.001	0.51245
Heart failure	20 (3.6)	13 (21.3)	<0.001	0.55858
Moderate to severe valve heart disease	14 (2.5)	9 (14.8)	<0.001	0.44769
COPD	42 (7.5)	10 (16.4)	0.017	0.27780
Cancer	64 (11.4)	14 (23.0)	0.010	0.31028
CKD	39 (6.9)	18 (29.5)	<0.001	0.61132
Peripheral vascular disease	20 (3.6)	7 (1.5)	0.004	0.30370
Stroke	27 (4.8)	8 (13.1)	0.007	0.29411
Systolic blood pressure, mmHg	128.3 ± 19.0	130.4 ± 24.1	0.43	-0.09693
Diastolic blood pressure, mmHg	77.1 ± 13.3	74.5 ± 16.4	0.23	0.17954
Heart rate, bpm	91.2 ± 18.0	88.3 ± 21.5	0.27	0.13995
Respiratory rate, rpm	24.5 ± 7.1	25.6 ± 7.1	0.37	-0.15164
Oxygen saturation, %	95.1 ± 4.4	93.8 ± 6.1	0.13	0.23793
Baseline FiO <sub>2</sub> , %	25.9 ± 16.0	33.3 ± 25.4	0.033	-0.34956
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300, n (%)	180 (42.8)	30 (60.0)	0.020	0.35028
Hemoglobin, g/dL	13.6 ± 1.6	12.5 ± 2.0	<0.001	0.59990
White blood cell count, per µL	7.04 ± 3.54	8.99 ± 4.76	0.003	-0.46572
Lymphocytes, per µL	1.40 ± 2.2	1.74 ± 2.64	0.35	-0.13720
Platelet count	209.0 ± 78.3	223.1 ± 109.0	0.33	-0.14919
Creatinine, mg/dL	1.02 ± 0.56	1.66 ± 1.44	0.001	-0.58761
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	83.0 ± 29.2	59.1 ± 32.0	<0.001	0.77871
Creatine phosphokinase, U/L	93 (57–170)	95 (47–290)	0.97	-0.18600
Serum lactate, mmol/L	1.44 ± 0.67	1.76 ± 0.92	0.028	-0.39636
CRP, mg/dL	9.4 ± 8.4	13.6 ± 11.0	0.005	-0.43681
Procalcitonin, ng/mL	0.11 (0.08–0.21)	0.22 (0.11–0.70)	<0.001	0.06087

**Table 1.** *Cont.*

	QTc ≤ 480 (n = 562)	QTc > 480 (n = 61)	p-Value	Standardized Differences
Lactate dehydrogenase, U/L	309.9 ± 131.3	368.1 ± 159.1	0.003	-0.39636
D-dimer, ng/mL	670 (430–1120)	980 (650–1950)	<0.001	-0.30192
High sensitivity troponin T > 14 ng/L	142 (30.7)	42 (77.8)	<0.001	1.07117
NT-proBNP, pg/mL	157 (39–417)	2065 (416–6780)	<0.001	-0.68728
Baseline QTc duration, milliseconds	430.2 ± 23.5	505.4 ± 31.9	<0.001	-2.68874
Abnormal chest radiography	495 (88.7)	54 (91.5)	0.51	0.09446

Results are expressed as mean ± standard deviation, median and (interquartile range) or number and (percentage). COPD: chronic obstruction pulmonary disease, CKD: chronic kidney disease, CRP: C-reactive protein. CV: Cardiovascular. eGFR: estimated glomerular filtration rate.

**Table 2.** Comparison of baseline characteristics and clinical presentation between patients alive and dead during hospitalization.

	Alive (n = 549)	Dead (n = 74)	p-Value	Standardized Differences
Women	230 (41.9)	37 (50.0)	0.486	0.16319
Age, years	62.0 ± 16.6	81.2 ± 8.6	<0.001	-1.45609
Diabetes	90 (16.4)	28 (37.8)	<0.001	0.49705
Hypertension	234 (42.6)	56 (75.7)	<0.001	0.71397
Dyslipidemia	175 (31.9)	37 (50.0)	0.002	0.37500
CV Risk factors	345 (62.8)	70 (94.6)	<0.001	0.95029
Obesity	96 (21.8)	16 (26.7)	0.40	0.11332
Ischemic chronic disease	31 (5.6)	20 (27.0)	<0.001	0.60412
Atrial fibrillation or flutter	35 (6.4)	17 (23.0)	<0.001	0.48252
Heart failure	18 (3.3)	15 (20.3)	<0.001	0.54652
Moderate to severe valve heart disease	14 (2.6)	9 (12.2)	<0.001	0.37460
COPD	38 (6.9)	14 (18.9)	<0.001	0.36353
Cancer	61 (11.1)	17 (23.0)	0.004	0.31947
CKD	33 (6.0)	24 (32.4)	<0.001	0.71171
Peripheral vascular disease	17 (3.1)	10 (13.5)	<0.001	0.38439
Stroke	26 (4.7)	9 (12.2)	0.009	0.26943
Systolic blood pressure, mmHg	128.2 ± 18.6	130.8 ± 25.4	0.400	-0.11696
Diastolic blood pressure, mmHg	77.4 ± 13.2	72.8 ± 16.1	0.022	0.31195
Heart rate, bpm	91.2 ± 17.9	88.5 ± 21.3	0.24	0.13723
Respiratory rate, rpm	24.1 ± 6.9	28.7 ± 7.1	<0.001	-0.66193
Oxygen saturation, %	95.2 ± 4.3	93.2 ± 5.9	0.006	0.38792
Baseline FiO <sub>2</sub> , %	25.1 ± 15.0	37.6 ± 26.7	<0.001	-0.57585
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300, n (%)	165 (40.4)	45 (71.4)	<0.001	0.65697
Hemoglobin, g/dL	13.6 ± 1.6	12.6 ± 2.1	0.006	0.57111
White blood cell count, per $\mu$ L	6.86 ± 3.05	9.99 ± 6.26	<0.001	-0.63711
Lymphocytes, per $\mu$ L	1.46 ± 2.33	1.24 ± 1.55	0.43	0.11148

**Table 2.** *Cont.*

	Alive (n = 549)	Dead (n = 74)	p-Value	Standardized Differences
Platelet count	210.8 ± 77.9	207.5 ± 107.3	0.80	0.03488
Creatinine, mg/dL	0.99 ± 0.49	1.72 ± 1.46	<0.001	-0.66936
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	84.0 ± 28.5	55.5 ± 31.9	<0.001	0.94242
Creatine phosphokinase, U/L	91 (57–167)	125 (49–290)	0.28	-0.33445
Serum lactate, mmol/L	1.42 ± 0.66	1.79 ± 0.95	0.007	-0.45164
CRP, mg/dL	8.89 ± 7.78	16.41 ± 12.35	<0.001	-0.72780
Procalcitonin, ng/mL	0.11 (0.08–0.20)	0.26 (0.13–0.81)	<0.001	0.03618
Lactate dehydrogenase, U/L	1.42 ± 0.66	1.79 ± 0.95	<0.001	-0.66081
D-dimer, ng/mL	640 (420–1060)	1190 (780–3570)	<0.001	-0.47772
High sensitivity troponin T > 14 ng/L	135 (29.7)	49 (79.0)	<0.001	1.13899
NT-proBNP, pg/mL	144 (39–367)	1530 (550–4730)	<0.001	-0.67258
Baseline QTc duration, milliseconds	434.0 ± 27.8	464.3 ± 51.9	<0.001	-0.72743
QTc ≥ 480 ms	36 (6.6)	25 (33.8)	<0.001	0.72127
Abnormal chest radiography	481 (88.3)	68 (94.4)	0.115	0.22147

Results are expressed as mean ± standard deviation, median and (interquartile range) or number and (percentage). COPD: chronic obstruction pulmonary disease, CKD: chronic kidney disease, CRP: C-reactive protein. CV: Cardiovascular. eGFR: estimated glomerular filtration rate.

Only 245 patients (39% of the cohort) had a follow-up ECG during hospitalization. Of those, 77 patients (31.4%) had the longest QTc interval on admission, whilst 68.6% had QTc prolongation during hospitalization. Baseline characteristics, treatment, and prognosis of patients who had QTc prolongation on follow-up ECG during hospitalization are described in Table 3. Interestingly, both baseline QTc duration (441.75 ± 38.5 ms vs. 435.38 ± 31.6 ms,  $p = 0.17$ ) and the percentage of patients with baseline QTc > 480 ms (10.4% vs. 11.9%,  $p = 0.73$ ) were similar in those who prolonged QTc during hospitalization compared with those who did not. As expected, patients with QTc interval prolongation during hospitalization had higher prescription of hydroxychloroquine and azithromycin.

**Table 3.** Comparison of baseline characteristics, clinical presentation, treatment, and outcome between patients with and without QTc prolongation during hospitalization.

	No QTc Prolongation (n = 77)	QTc Prolongation (n = 168)	p-Value
Women	32 (41.6)	61 (36.3)	0.43
Age, years	62.1 ± 17.4	65.4 ± 15.0	0.14
Diabetes	10 (13)	40 (23.8)	0.051
Hypertension	32 (41.6)	96 (57.1)	0.023
Dyslipidemia	21 (27.3)	65 (38.7)	0.082
Obesity	13 (22.4)	42 (28.8)	0.36
Ischemic chronic disease	8 (10.4)	14 (8.3)	0.60
Atrial fibrillation or flutter	7 (9.1)	23 (13.7)	0.31
Heart failure	4 (5.2)	10 (6.0)	0.54
Moderate to severe valve heart disease	2 (2.6)	6 (3.6)	0.54
COPD	4 (5.2)	21 (12.5)	0.058
Cancer	13 (16.9)	29 (17.3)	0.94

Table 3. Cont.

	No QTc Prolongation (n = 77)	QTc Prolongation (n = 168)	p-Value
CKD	5 (5.2)	14 (8.3)	0.28
Peripheral vascular disease	7 (9.1)	5 (3.0)	0.04
Stroke	2 (2.6)	13 (7.7)	0.097
Systolic blood pressure, mmHg	123.0 ± 18.8	128.4 ± 19.6	0.074
Diastolic blood pressure, mmHg	76.2 ± 14.7	75.2 ± 14.0	0.60
Heart rate, bpm	89.0 ± 15.0	91.2 ± 20.6	0.35
Respiratory rate, rpm	24.4 ± 6.4	26.2 ± 7.8	0.13
Oxygen saturation, %	95.9 ± 2.9	93.2 ± 6.3	<0.001
Baseline FiO <sub>2</sub> , %	24.9 ± 14.3	30.4 ± 22.3	0.022
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300, n (%)	12 (21.4)	82 (58.2)	<0.001
Hemoglobin, g/dL	13.4 ± 1.5	13.6 ± 1.7	0.36
White blood cell count, per μL	6.3 ± 2.2	7.8 ± 3.6	<0.001
Lymphocytes, per μL	1.56 ± 2.60	1.37 ± 1.81	0.51
Platelet count	205.1 ± 72.6	202.6 ± 75.0	0.81
Creatinine, mg/dL	1.04 ± 0.51	1.15 ± 0.73	0.26
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	81.1 ± 28.9	77.3 ± 29.7	0.34
Creatine phosphokinase, U/L	82 (50–156)	108 (63–181)	0.051
Serum lactate, mmol/L	1.35 ± 0.59	1.55 ± 0.70	0.04
CRP, mg/dL	8.5 ± 7.7	11.6 ± 9.7	0.009
Procalcitonin, ng/mL	0.12 (0.07–0.17)	0.13 (0.08–0.25)	0.31
Lactate dehydrogenase, U/L	293.0 ± 92.5	348.8 ± 151.2	0.01
D-dimer, ng/mL	630 (410–940)	760 (470–1240)	0.027
High sensitivity troponin T > 14 ng/L	20 (33.9)	60 (41.4)	0.34
NT-proBNP, pg/mL	145 (42–303)	246 (76–756)	0.014
Baseline QTc duration, milliseconds	441.8 ± 38.5	435.38 ± 31.6	0.17
Baseline QTc ≥ 480 ms	8 (10.4)	20 (11.9)	0.73
Abnormal chest radiography	69 (90.8)	156 (92.9)	0.58
Tocilizumab	14 (18.2)	54 (32.1)	0.023
No hydroxychloroquine or azithromycin	6 (7.8)	1 (0.6)	
Hydroxychloroquine alone	2 (2.6)	1 (1.8)	0.015
Azithromycin alone	1 (1.3)	1 (0.6)	
Hydroxychloroquine + Azithromycin	68 (88.3)	163 (97.0)	
Oxygen support	46 (59.7)	91 (54.2)	
High Flow Nasal Cannula	2 (2.6)	5 (3.0)	<0.001
Non-invasive ventilation	1 (1.3)	16 (9.5)	
Intubation and invasive ventilation	1 (1.3)	37 (22.0)	
Longest QTc duration, milliseconds	440.4 ± 37.9	476.3 ± 48.9	<0.001
Length of hospitalization, days	10 (6–18)	17 (9–29.5)	<0.001
Dead	5 (6.5)	25 (14.9)	0.045

Results are expressed as mean ± standard deviation, median and (interquartile range) or number and (percentage). COPD: chronic obstruction pulmonary disease, CKD: chronic kidney disease, CRP: C-reactive protein. eGFR: estimated glomerular filtration rate.

In-hospital treatment and prognosis are shown in Tables 4 and 5. There were no episodes of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation during hospitalization. When analyzed by sex, the presence of QTc  $\geq 480$  ms was associated with a higher mortality in both sexes. In women, mortality was 56.7% (17/30) in those with QTc  $\geq 480$  ms compared with 8.4% (20/237) in the non-prolonged QTc interval,  $p < 0.001$ . Similar results were seen in men: mortality was 25.8% (8/31) in the prolonged QTc interval group vs. 8.9% (29/325) in the non-prolonged QTc interval group,  $p = 0.003$ . This cut-off was independently associated with death in women (univariable HR 8.53 (95% CI: 4.45–16.36),  $p < 0.001$ , multivariable HR 4.04 (1.98–8.27),  $p < 0.001$ ), whereas there was a strong tendency in the same direction in men (univariate HR 2.27 (95% CI: 0.99–5.23),  $p = 0.053$ ).

**Table 4.** In-hospital treatment and outcome in patients with and without prolonged QTc on admission.

	QTc $\leq 480$ (n = 562)	QTc $> 480$ (n = 61)	p-Value
Tocilizumab	94 (16.7)	11 (18.0)	0.80
No hydroxychloroquine or azithromycin	9 (1.6)	7 (11.5)	
Hydroxychloroquine	15 (2.7)	1 (1.6)	<0.001
Azithromycin	7 (1.2)	3 (4.9)	
Hydroxychloroquine + Azithromycin	531 (94.5)	50 (82.0)	
Oxygen support	337 (60.0)	40 (65.6)	
High Flow Nasal Cannula	9 (1.6)	1 (1.6)	
Non-invasive ventilation	27 (4.8)	3 (4.9)	
Intubation and invasive ventilation	36 (6.4)	8 (13.1)	
QTc prolongation during hospitalization	148 (68.2)	20 (71.4)	0.73
Longest QTc duration, milliseconds	$455.8 \pm 40.5$	$536.5 \pm 47.8$	<0.001
Length of hospitalization, days	10 (5–19)	10 (3–23)	0.68
Death	49 (8.7)	25 (41.0)	<0.001

Results are expressed as mean  $\pm$  standard deviation, median and (interquartile range) or number and (percentage).

**Table 5.** Comparison of in-hospital treatment and outcomes between patients alive and dead during hospitalization.

	Alive (n = 549)	Dead (n = 74)	p-Value
Tocilizumab	96 (17.5)	9 (12.2)	0.25
No hydroxychloroquine or azithromycin	9 (1.6)	7 (9.5)	
Hydroxychloroquine	12 (2.2)	4 (5.4)	<0.001
Azithromycin	6 (1.1)	4 (5.4)	
Hydroxychloroquine + Azithromycin	522 (95.1)	59 (79.7)	
Oxygen support	324 (59.0)	53 (71.6)	
High Flow Nasal Cannula	9 (1.6)	1 (1.4)	
Non-invasive ventilation	20 (3.6)	8 (10.8)	
Intubation and invasive ventilation	33 (6.0)	11 (14.9)	
QTc prolongation during hospitalization	143 (66.5)	25 (83.3)	0.045
Longest QTc duration, milliseconds	$460.3 \pm 45.3$	$499.0 \pm 58.2$	<0.001
Length of hospitalization, days	10 (5–20)	6 (3–16)	0.007

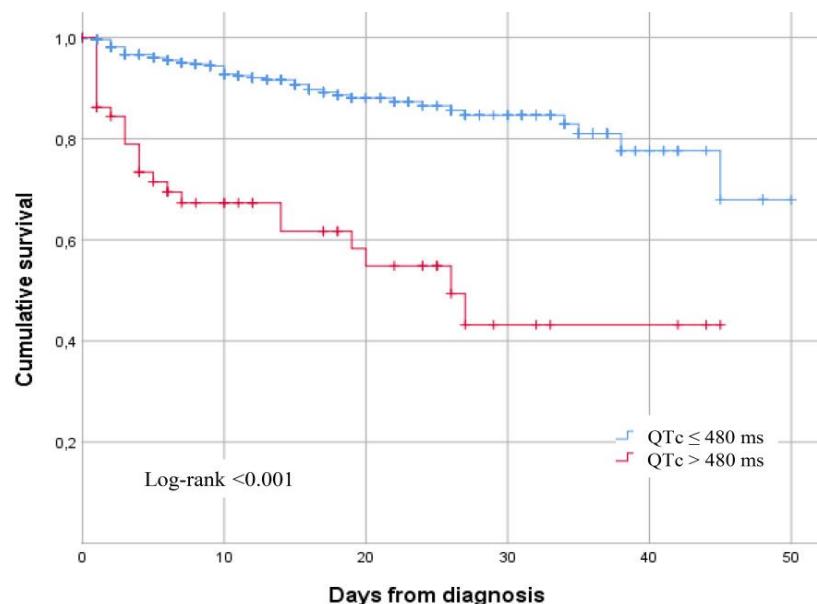
Results are expressed as mean  $\pm$  standard deviation, median and (interquartile range) or number and (percentage).

Mortality rate was much higher in patients with prolonged QTc at admission (41.0% vs. 8.7%,  $p < 0.001$ ), as shown in Table 6 and the Kaplan–Meier survival curves in Figure 2. A baseline QTc > 480 ms was independently associated with higher mortality (HR 2.68 (1.58–4.55),  $p < 0.001$ ). This result was similar when treatment was not included in the model (HR 2.78 (95% CI 1.66–4.66),  $p < 0.001$ ). In a sensitivity analysis excluding patients who died during the first 48 h of admission (18 patients, 24.3% of all patients who died), the results were also similar (HR: 2.073 (95% CI: 1.073–4.005),  $p = 0.03$ ).

**Table 6.** Hazard ratios (HR) of 30-day death for baseline QTc > 480 ms adjusted for potential confounders.

	Univariate HR (95%CI)	Adjusted HR (95%CI) *
Age (per every year)	1.01 (1.08–1.12), $p < 0.001$	1.08 (1.06–1.11), $p < 0.001$
Baseline QTc > 480 ms	4.87 (2.98–7.96), $p < 0.001$	2.68 (1.58–4.55), $p < 0.001$
Chronic kidney disease	6.07 (3.70–10.05), $p < 0.001$	2.62 (1.55–4.46), $p < 0.001$
Treatment with azithromycin and hydroxychloroquine	0.12 (0.05–0.26), $p < 0.001$	0.31 (0.13–0.72), $p = 0.007$
Ischemic chronic disease	3.60 (2.13–6.09), $p < 0.001$	-
Atrial fibrillation or flutter	3.04 (1.74–5.30), $p < 0.001$	-
Heart failure	5.43 (3.05–9.66), $p < 0.001$	-
Any cardiovascular risk factor	7.09 (2.58–19.45), $p < 0.001$	-

\* Model adjusted for age, baseline QTc > 480 ms, chronic kidney disease, treatment with azithromycin and hydroxychloroquine, ischemic chronic disease, atrial fibrillation or flutter, heart failure, and the presence of any cardiovascular risk factor.



Patients at risk						
QTc ≤ 480 ms	562	289	132	74	16	0
QTc > 480 ms	61	28	16	5	2	0

**Figure 2.** Kaplan–Meier 30-day survival curves for mortality by QTc during the time from medical contact.

The baseline characteristics, prognosis, and presentation of patients without a baseline ECG are summarized in Table 7. This group of patients was younger and had less cardiovascular risk factors and comorbidities. The clinical presentation was less severe and 24% were not treated with hydroxychloroquine or azithromycin. Death rate was similar to those with a baseline ECG (10.8 vs. 11.9,  $p = 0.66$ ).

**Table 7.** Comparison of baseline characteristics, clinical presentation, treatment, and outcome between patients with and without ECG on presentation.

	Baseline ECG (n = 623)	Without Baseline ECG (n = 249)	p-Value
Women	267 (42.9)	119 (47.8)	0.19
Age, years	64.2 ± 17.0	57.3 ± 19.6	<0.001
Diabetes	118 (18.9)	55 (22.19)	0.29
Hypertension	290 (46.5)	93 (37.3)	0.013
Dyslipidemia	69 (27.7)	212 (34.0)	0.07
Any CV risk factor	415 (66.6)	150 (60.2)	0.08
Obesity	112 (22.4)	46 (21.8)	0.86
Ischemic chronic disease	51 (8.2)	9 (3.6)	0.016
Atrial fibrillation or flutter	52 (8.3)	18 (7.2)	0.58
Heart failure	33 (5.3)	10 (4.0)	0.43
Moderate to severe valve heart disease	23 (3.7)	6 (2.4)	0.34
COPD	52 (8.3)	14 (5.6)	0.17
Cancer	78 (12.5)	33 (13.3)	0.77
CKD	57 (9.1)	18 (7.2)	0.36
Peripheral vascular disease	27 (4.3)	7 (2.8)	0.29
Stroke	35 (5.6)	16 (6.4)	0.65
Systolic blood pressure, mmHg	128.5 ± 19.5	129.1 ± 19.4	0.68
Diastolic blood pressure, mmHg	76.9 ± 13.7	76.5 ± 13.5	0.72
Heart rate, bpm	90.9 ± 18.4	89.4 ± 16.4	0.27
Respiratory rate, rpm	24.6 ± 7.1	22.4 ± 8.2	0.011
Oxygen saturation, %	95.1 ± 4.4	93.8 ± 6.1	0.13
Baseline FiO <sub>2</sub> , %	26.6 ± 17.2	24.9 ± 8.2	0.42
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300, n (%)	210 (44.6)	41 (41.4)	0.56
Hemoglobin, g/dL	13.5 ± 1.7	13.4 ± 1.8	0.34
White blood cell count, per µL	7.23 ± 3.7	6.31 ± 2.8	0.001
Lymphocytes, per µL	1.44 ± 2.26	1.48 ± 1.18	0.71
Platelet count	210.4 ± 81.8	220.5 ± 86.5	0.13
Creatinine, mg/dL	1.08 ± 0.72	0.95 ± 0.46	0.002
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	80.7 ± 30.3	88.3 ± 32.4	0.003
Creatine phosphokinase, U/L	93 (57–175)	78 (50–151)	0.079
Serum lactate, mmol/L	1.3 (1.03–1.67)	1.25 (0.93–1.6)	0.16
CRP, mg/dL	7.3 (3.1–14.1)	4.0 (1.5–9.3)	<0.001
Procalcitonin, ng/mL	0.12 (0.08–0.24)	0.09 (0.05–0.20)	<0.001

Table 7. Cont.

	Baseline ECG (n = 623)	Without Baseline ECG (n = 249)	p-Value
Lactate dehydrogenase, U/L	315.9 ± 135.1	295.6 ± 160.6	0.15
D-dimer, ng/mL	690 (440–1190)	610 (370–910)	0.004
High sensitivity troponin T > 14 ng/L	184 (35.7)	41 (30.4)	0.25
NT-proBNP, pg/mL	180 (48–540)	97 (25–346)	0.013
Abnormal chest radiography	549 (89.0)	161 (72.2)	<0.001
Tocilizumab	105 (16.9)	14 (5.6)	<0.001
No hydroxychloroquine or azithromycin	16 (2.6)	60 (24.1)	
Hydroxychloroquine	16 (2.6)	11 (4.4)	
Azithromycin	10 (1.6)	11 (4.4)	<0.001
Hydroxychloroquine + Azithromycin	581 (93.3)	167 (67.1)	
Oxygen support	377 (60.5)	78 (31.3)	
High Flow Nasal Cannula	10 (1.6)	3 (1.2)	<0.001
Non-invasive ventilation	28 (4.5)	4 (1.6)	
Intubation and invasive ventilation	44 (7.1)	11 (4.4)	
Length of hospitalization, days	10 (5–19)	8 (1–17)	<0.001
Death	74 (11.9)	27 (10.8)	0.66

Results are expressed as mean ± standard deviation, median and (interquartile range) or number and (percentage). CV: Cardiovascular. COPD: chronic obstruction pulmonary disease, CKD: chronic kidney disease, CRP: C-reactive protein. eGFR: estimated glomerular filtration rate.

#### 4. Discussion

In this study, we found that a prolonged QTc interval at admission is present in almost 10% of patients with SARS-CoV-2 infection. Even though these patients had more comorbidities and worse clinical profile at presentation, the presence of a prolonged QTc was independently associated with increased mortality.

The mean baseline QTc interval in our study was  $437.0 \pm 34.5$  ms. Several studies in SARS-CoV-2 infection have reported similar baseline QTc intervals, with mean values ranging from 415 to 455 ms [2–6]. There are different definitions of prolonged QTc and the use of any of them might have affected the results of our study. We chose the cut-off value of 480 ms following the ESC Guidelines [18]. Although the prevalence of QTc > 480 ms was 9.8%, the prevalence of very prolonged QTc (QTc > 500 ms) was very low, only affecting 3.2% of patients and similar to other studies [6]. Therefore, using this restrictive cut-off as a screening tool would have had limited clinical value.

The majority of studies have focused on QTc interval and risk of arrhythmias, especially in the setting of hydroxychloroquine treatment. This treatment (with or without azithromycin) is associated with a prolongation of the QT interval in 2.8 to 18.9% of patients [2,4,6,19,20]. However, these results depend on the definition of QT prolongation used and the dose of hydroxychloroquine. Interestingly, the risk of ventricular arrhythmias was very low and, consistent with our results, several studies did not show any episode of *torsade de pointes* or arrhythmic death [2,4,6,20,21]. In rheumatologic disease studies, the use of hydroxychloroquine has also been associated with QTc interval prolongation but not to increased mortality [22]. Thus, if randomized controlled trials were to show increased survival in SARS-CoV-2 infection with this treatment, data available show that the fear of malignant arrhythmias should not be a deterrent to its use with proper QT interval monitoring.

However, the interest in the prognostic value of QTc interval goes beyond its potential interaction with treatment. The electrocardiogram (ECG) is a cheap non-invasive tool that can be found in all

healthcare settings, from local clinics to tertiary hospitals. However, ECG is an underused tool in risk stratification. In our cohort, all-cause death was higher in patients with prolonged QTc (41.0% vs. 8.7%,  $p < 0.001$ , multivariable HR 2.68 (1.58–4.55),  $p < 0.001$ ). As expected from previous research, age and comorbidities were associated with prolonged QTc interval and worse prognosis [23–26]. Some studies have shown that almost 20% of patients with chronic kidney disease (CKD) have a prolonged QTc interval than patients without CKD, and the presence of a prolonged QTc interval in this group is associated with increased cardiovascular and all-cause mortality [24]. Moreover, age *per se* is associated with a prolonged QT interval [23,27]. In patients with acute heart failure, the QTc interval has been associated with 5-year all-cause mortality in J-shape with nadir of 440 to 450 ms in male and 470 to 480 ms in female, although its significance decreased in females [28]. Similar results are seen in chronic heart failure, where the presence of prolonged QTc is also associated with higher mortality (41% vs. 14%,  $p = 0.001$ ) [29]. In patients with prior cardiovascular disease, both cardiovascular mortality and sudden death were higher in patients with prolonged QTc, with relative risks that ranged from 1.1 to 3.8 for total mortality, from 1.2 to 8.0 for cardiovascular mortality, and from 1.0 to 2.1 for sudden death [30]. There are well documented sex-dependent differences in normal QT interval and age- and sex-specific cut-offs for prolonged QTc (>450 ms for men and >470 ms for women) have been proposed [27]. Therefore, by using a cut-off of 480 ms, it is possible that high-risk men were not identified. When analyzed separately by sex, we saw that patients with prolonged QTc had higher mortality (56.7% vs. 8.4% in women,  $p < 0.001$ , and 25.8% vs. 8.9% in men,  $p = 0.003$ ). The 480 ms cut-off was independently associated with death in women, whereas there was a strong tendency in the same direction in men (univariate HR 2.27 (95% CI: 0.99–5.23),  $p = 0.053$ ). It is worth mentioning that the number of events was very low in men (only eight patients in the QTc  $\geq$  480 ms died) and that might explain the lack of statistical significance in men. Although the use of a different cut-off according to sex could be useful, using several cut-off points depending on sex might not be feasible in clinical practice when different types of healthcare professionals at several levels of complexity are involved. The fact that patients with prolonged QTc had higher immune-inflammatory parameters and cardiac biomarkers (i.e., C-reactive protein, white blood cell count, serum lactate, procalcitonin, lactate dehydrogenase, D-dimer, troponin T, and NTproBNP) is intriguing. Although these differences could be due to a more severe presentation in a group of elderly comorbid patients, SARS-CoV-2 infection could be the cause of this prolonged QTc interval, either as a direct effect of the virus or through systemic inflammation. Studies done in rabbits showed that coronavirus infection was associated with QT interval prolongation [10], and coronavirus infection caused right and left ventricular dilation, myocardial fibrosis, and myocarditis [31,32]. Similarly to what had been observed in the animal model, echocardiograms done in patients with SARS-CoV-2 infection have shown a predominant right ventricular dilation, which was associated with increased troponin levels and worse prognosis [33]. On the other hand, several studies have described abnormal immune-inflammatory response to SARS-CoV-2 infection. A recent study has shown that levels of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 and soluble TNF receptor 1 (sTNFR1) were all increased in patients with SARS-CoV-2 infection compared to healthy volunteers and cytokine ratios may predict outcomes in this population [34]. A recent meta-analysis has shown that other immune-inflammatory parameters, such as C-reactive protein, white blood cell count, and procalcitonin, were higher in severe SARS-CoV-2 infection compared to milder presentations [35]. Given that inflammation can also lead to QT interval prolongation [14,15], it is possible that SARS-CoV-2 infection prolongs a QTc interval through an inflammatory response. Hence, a prolonged QTc interval in SARS-CoV-2 infection could be the result of direct virus activity or be mediated by inflammation, which would help explain why a prolonged QTc is independently associated with 30-day mortality.

#### Limitations

There are some limitations to our study. First, asymptomatic patients were not included in this registry, which confers a selection bias. Second, although this is the largest study assessing QTc

prognostic value in SARS-CoV-2 infection, this is a single-center study with a limited number of patients. Third, data on prolongation of QTc during hospitalization should be viewed with caution because only 39% of patients had a repeated ECG during hospitalization, hence the risk of bias is potentially high. Fourth, the measurement of the QT interval can be difficult [27,36]. Previous studies have shown that only 60% of physicians were able to accurately measure a sample QT interval, even though the majority stated that their area of specialization was cardiology [37]. Several studies have shown that automated QTc measurements are accurate in comparison with manual QTc measurements [6,22,38]. Therefore, the use of automated ECG measurement is likely to offer greater accuracy and allow a wider use of this tool in all healthcare levels than the manual assessment. Finally, we cannot exclude that some of the deaths might be due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation that went unnoticed and were ultimately attributed to other causes.

## 5. Conclusions

Up to 10% of patients with SARS-CoV-2 infection had a prolonged QTc interval (i.e., >480 milliseconds) on admission. A prolonged QTc was independently associated with a higher risk of mortality even after adjustment for age, comorbidities, and treatment with hydroxychloroquine and azithromycin. Thus, the QTc interval should be measured in all patients with SARS-CoV-2 infection as a non-invasive and low cost tool for identifying high-risk patients.

**Author Contributions:** Conceptualization, N.F. and B.V.; methodology, N.F., J.M., and B.V.; formal analysis, N.F. and J.M.; investigation, N.F., D.M., M.L., E.V., A.N., M.G.-G., Y.B., C.F., and A.B.G.-D.; data curation, N.F. and L.C.B.-T.; writing—original draft preparation, N.F.; writing—review and editing, N.F., D.M., M.L., L.C.B.-T., A.C.-F., E.V., A.N., M.G.-G., Y.B., C.F., and A.B.G.-D.; supervision, N.F. and B.V.; project administration, N.F., B.V., and A.C.-F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Conflicts of Interest:** N.F. reports grants and consultancy fees from Novartis, Bayer, Rovi, and AstraZeneca; J.M. reports grants and consultancy fees from AstraZeneca, Sanofi, Shire, Gilead, Daichii-Sankyo, Genincode, and Ferrer. The other authors declare no conflict of interest.

## References

1. Kochi, A.N.; Tagliari, A.P.; Forleo, G.B.; Fassini, G.M.; Tondo, C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2020**, *31*, 1003–1008. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Saleh, M.; Gabriels, J.; Chang, D.; Kim, B.S.; Mansoor, A.; Mahmood, E.; Makker, P.; Ismail, H.; Goldner, B.; Willner, J.; et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Mercuro, N.J.; Yen, C.F.; Shim, D.J.; Maher, T.R.; McCoy, C.M.; Zimetbaum, P.J.; Gold, H.S. Risk of QT Interval Prolongation Associated with Use of Hydroxychloroquine with or without Concomitant Azithromycin among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Ramireddy, A.; Chugh, H.; Reinier, K.; Ebinger, J.; Park, E.; Thompson, M.; Cingolani, E.; Cheng, S.; Marban, E.; Albert, C.M.; et al. Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *J. Am. Heart Assoc.* **2020**, *9*, e017144. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Chorin, E.; Dai, M.; Shulman, E.; Wadhwani, L.; Bar-Cohen, R.; Barbhayya, C.; Aizer, A.; Holmes, D.; Bernstein, S.; Spinelli, M.; et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 808–809. [[CrossRef](#)]
6. Bun, S.; Taghji, P.; Courjon, J.; Squara, F.; Scarlatti, D.; Theodore, G.; Baudouy, D.; Sartre, B.; Labbaoui, M.; Dellamonica, J.; et al. QT interval prolongation under hydroxychloroquine/azithromycin association for inpatients with SARS-CoV-2 lower respiratory tract infection. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2020**. [[CrossRef](#)]
7. Furlan-Daniel, R.A.; Santos, L.F.S.; Gelelete, T.J.M.; Restini, C.B.A.; Bestetti, R.B. Abnormalities in electrocardiographic ventricular repolarization in patients with dengue virus infection. *J. Infect. Dev. Ctries.* **2019**, *13*, 759–763. [[CrossRef](#)]

8. Chastain, D.B.; Veve, M.P.; Wagner, J.L. Abnormal QTc syndrome in HIV-infected patients: A systematic review of prevalence and risk factors. *Antivir. Ther.* **2019**, *24*, 459–465. [\[CrossRef\]](#)
9. Reinsch, N.; Arendt, M.; Geisel, M.H.; Schulze, C.; Holzendorf, V.; Warnke, A.; Neumann, T.; Brockmeyer, N.H.; Schadendorf, D.; Eisele, L.; et al. Prolongation of the QTc interval in HIV-infected individuals compared to the general population. *Infection* **2017**, *45*, 659–667. [\[CrossRef\]](#)
10. Alexander, L.K.; Keene, B.W.; Yount, B.L.; Geratz, J.D.; Small, J.D.; Baric, R.S. ECG changes after rabbit coronavirus infection. *J. Electrocardiol.* **1999**, *32*, 21–32. [\[CrossRef\]](#)
11. Wang, Z.; Yang, B.; Li, Q.; Wen, L.; Zhang, R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* **2020**. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Lazzerini, P.E.; Acampa, M.; Capecchi, P.L.; Fineschi, I.; Selvi, E.; Moscadelli, V.; Zimbone, S.; Gentile, D.; Galeazzi, M.; Laghi-Pasini, F. Antiarrhythmic potential of anticytokine therapy in rheumatoid arthritis: Tocilizumab reduces corrected qt interval by controlling systemic inflammation. *Arthritis Care Res.* **2015**, *67*, 332–339. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Kobayashi, H.; Kobayashi, Y.; Yokoe, I.; Kitamura, N.; Nishiwaki, A.; Takei, M.; Giles, J.T. Heart rate–corrected qt interval duration in rheumatoid arthritis and its reduction with treatment with the interleukin 6 inhibitor tocilizumab. *J. Rheumatol.* **2018**, *45*, 1620–1627. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Lazzerini, P.E.; Acampa, M.; Capecchi, P.L.; Hammoud, M.; Maffei, S.; Bisogno, S.; Barreca, C.; Galeazzi, M.; Laghi-Pasini, F. Association between high sensitivity C-reactive protein, heart rate variability and corrected QT interval in patients with chronic inflammatory arthritis. *Eur. J. Intern. Med.* **2013**, *24*, 368–374. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Panoulas, V.; Toms, T.; Douglas, K.; Sandoo, A.; Metsios, G.; Stavropoulos-Kalonoglou, A.; Kitas, G. Prolonged Qtc Interval Predicts All-cause Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Association Driven by High Inflammatory Burden—PubMed—NCBI. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24097136> (accessed on 27 April 2020).
16. Kazumi, T.; Kawaguchi, A.; Hirano, T.; Yoshino, G. C-reactive protein in young, apparently healthy men: Associations with serum Leptin, QTc interval, and high-density lipoprotein-cholesterol. *Metabolism* **2003**, *52*, 1113–1116. [\[CrossRef\]](#)
17. Wu, K.C.; Zhang, L.; Haberlen, S.A.; Ashikaga, H.; Brown, T.T.; Budoff, M.J.; D’Souza, G.; Kingsley, L.A.; Palella, F.J.; Margolick, J.B.; et al. Predictors of electrocardiographic QT interval prolongation in men with HIV. *Heart* **2019**, *105*, 559–565. [\[CrossRef\]](#)
18. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: The Task Force for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europe. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320108/> (accessed on 1 July 2020).
19. Jankelson, L.; Karam, G.; Becker, M.L.; Chinitz, L.A.; Tsai, M.-C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm* **2020**. [\[CrossRef\]](#)
20. Borba, M.G.S.; Val, F.F.A.; Sampaio, V.S.; Alexandre, M.A.A.; Melo, G.C.; Brito, M.; Mourão, M.P.G.; Brito-Sousa, J.D.; Baía-da-Silva, D.; Guerra, M.V.F.; et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open* **2020**, *3*, e208857. [\[CrossRef\]](#)
21. Chang, D.; Saleh, M.; Gabriels, J.; Ismail, H.; Goldner, B.; Willner, J.; Beldner, S.; Mitra, R.; John, R.; Epstein, L.M. Inpatient Use of Ambulatory Telemetry Monitors for COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine and/or Azithromycin. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**. [\[CrossRef\]](#)
22. Hooks, M.; Bart, B.; Vardeny, O.; Westanmo, A.; Adabag, S. Effects of Hydroxychloroquine Treatment on QT Interval. *Heart Rhythm* **2020**. [\[CrossRef\]](#)
23. Rijnbeek, P.R.; Van Herpen, G.; Bots, M.L.; Man, S.; Verweij, N.; Hofman, A.; Hillege, H.; Numans, M.E.; Swenne, C.A.; Witteman, J.C.M.; et al. Normal values of the electrocardiogram for ages 16–90 years. *J. Electrocardiol.* **2014**, *47*, 914–921. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Waheed, S.; Malik, R.; Waheed, S.; Parashara, D.; Perez, J. Association of QT interval with mortality by kidney function: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Open Heart* **2017**, *4*, e000683. [\[CrossRef\]](#)

25. Liu, P.; Wang, L.; Han, D.; Sun, C.; Xue, X.; Li, G. Acquired long QT syndrome in chronic kidney disease patients. *Ren. Fail.* **2020**, *42*, 54–65. [CrossRef] [PubMed]
26. Cox, A.J.; Azeem, A.; Yeboah, J.; Soliman, E.Z.; Aggarwal, S.R.; Bertoni, A.G.; Carr, J.J.; Freedman, B.I.; Herrington, D.M.; Bowden, D.W. Heart rate-corrected QT interval is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in individuals with type 2 Diabetes: The diabetes heart study. *Diabetes Care* **2014**, *37*, 1454–1461. [CrossRef] [PubMed]
27. Goldenberg, I.; Moss, A.J.; Zareba, W. QT interval: How to measure it and what is “normal”. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2006**, *17*, 333–336. [CrossRef] [PubMed]
28. Park, C.S.; Cho, H.-J.; Choi, E.-K.; Lee, S.E.; Kim, M.-S.; Kim, J.-J.; Choi, J.-O.; Jeon, E.-S.; Hwang, K.-K.; Chae, S.C.; et al. J-curve relationship between corrected QT interval and mortality in acute heart failure patients. *Korean J. Intern. Med.* **2020**. [CrossRef]
29. Kolo, P.; Opadijo, O.; Omotoso, A.; Katibi, I.; Balogun, M.; Araoye, M. Prognostic Significance of QT Interval Prolongation in Adult Nigerians with Chronic Heart Failure—PubMed. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19320406/> (accessed on 9 August 2020).
30. Montanez, A.; Ruskin, J.N.; Hebert, P.R.; Lamas, G.A.; Hennekens, C.H. Prolonged QTc Interval and Risks of Total and Cardiovascular Mortality and Sudden Death in the General Population: A Review and Qualitative Overview of the Prospective Cohort Studies. *Arch. Intern. Med.* **2004**, *164*, 943–948. [CrossRef]
31. Alexander, L.; Small, D.; Edwards, S.; Baric, R. An Experimental Model for Dilated Cardiomyopathy After Rabbit Coronavirus Infection. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1309370/> (accessed on 6 July 2020).
32. Edwards, S.; Small, J.; Geratz, J.; Alexander, L.; Baric, R. An Experimental Model for Myocarditis and Congestive Heart Failure After Rabbit Coronavirus Infection. *J. Infect. Dis.* **1992**, *165*, 134–140. [CrossRef]
33. Szekely, Y.; Lichter, Y.; Taieb, P.; Banai, A.; Hochstadt, A.; Merdler, I.; Gal Oz, A.; Rothschild, E.; Baruch, G.; Peri, Y.; et al. The Spectrum of Cardiac Manifestations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation* **2020**. [CrossRef]
34. McElvaney, O.J.; McEvoy, N.; McElvaney, O.F.; Carroll, T.P.; Murphy, M.P.; Dunlea, D.M.; Ní Choileáin, O.; Clarke, J.; O’Connor, E.; Hogan, G.; et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2020**. [CrossRef]
35. Feng, X.; Li, S.; Sun, Q.; Zhu, J.; Chen, B.; Xiong, M.; Cao, G. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med.* **2020**, *7*. [CrossRef]
36. Al-Khatib, S.M.; Allen LaPointe, N.M.; Kramer, J.M.; Califf, R.M. What Clinicians Should Know about the QT Interval. *J. Am. Med. Assoc.* **2003**, *289*, 2120–2127. [CrossRef] [PubMed]
37. LaPointe, N.M.A.; Al-Khatib, S.M.; Kramer, J.M.; Califf, R.M. Knowledge deficits related to the QT interval could affect patient safety. *Ann. Noninvasive Electr. Cardiol.* **2003**, *8*, 157–160. [CrossRef] [PubMed]
38. Burke, G.M.; Wang, N.; Blease, S.; Levy, D.; Magnani, J.W. Assessment of reproducibility—Automated and digital caliper ECG measurement in the Framingham Heart Study. *J. Electrocardiol.* **2014**, *47*, 288–293. [CrossRef] [PubMed]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



## 5.3. Artículo 2

Mojón-Álvarez D, Izquierdo A, Cubero-Gallego H, Calvo-Fernández A, Marrugat J, Pérez-Fernández S, Cabero P, Solà-Richarte C, Soler C, Farré N, Vaquerizo B. The natural history of QTc interval and its clinical impact in coronavirus disease 2019 survivors after 1 year. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 6;10:1140276. doi: 10.3389/fcvm.2023.1140276. PMID: 37089886; PMCID: PMC10117953



### OPEN ACCESS

#### EDITED BY

Konstantinos Athanasios Gatzoulis,  
National and Kapodistrian University of Athens,  
Greece

#### REVIEWED BY

Christos-Konstantinos Antoniou,  
Athens Heart Center, Greece  
Maria Drakopoulou,  
National and Kapodistrian University of Athens,  
Greece

#### \*CORRESPONDENCE

Beatriz Vaquerizo  
✉ [beavaquerizo@yahoo.es](mailto:beavaquerizo@yahoo.es)

#### SPECIALTY SECTION

This article was submitted to Cardiac  
Rhythmology, a section of the journal *Frontiers*  
in *Cardiovascular Medicine*

RECEIVED 08 January 2023

ACCEPTED 21 March 2023

PUBLISHED 06 April 2023

#### CITATION

Mojón-Álvarez D, Izquierdo A, Cubero-Gallego H, Calvo-Fernández A, Marrugat J, Pérez-Fernández S, Cabero P, Solà-Richarte C, Soler C, Farré N and Vaquerizo B (2023) The natural history of QTc interval and its clinical impact in coronavirus disease 2019 survivors after 1 year. *Front. Cardiovasc. Med.* 10:1140276. doi: 10.3389/fcvm.2023.1140276

#### COPYRIGHT

© 2023 Mojón-Álvarez, Izquierdo, Cubero-Gallego, Calvo-Fernández, Marrugat, Pérez-Fernández, Cabero, Solà-Richarte, Soler, Farré and Vaquerizo. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## The natural history of QTc interval and its clinical impact in coronavirus disease 2019 survivors after 1 year

Diana Mojón-Álvarez<sup>1,2</sup>, Andrea Izquierdo<sup>1,2</sup>,  
Héctor Cubero-Gallego<sup>1,3</sup>, Alicia Calvo-Fernández<sup>1,2,4</sup>,  
Jaume Marrugat<sup>5,6</sup>, Silvia Pérez-Fernández<sup>7</sup>, Paula Cabero<sup>1</sup>,  
Claudia Solà-Richarte<sup>1</sup>, Cristina Soler<sup>1</sup>, Núria Farré<sup>1,2,3,4</sup>  
and Beatriz Vaquerizo<sup>1,2,3,4,5\*</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>Medicine Department, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>3</sup>IMIM, Heart Disease Biomedical Research Group, Barcelona, Spain, <sup>4</sup>Medicine Department, Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain, <sup>5</sup>CIBER Group in Epidemiology and Public Health (CIBERCV), Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain, <sup>6</sup>REGICOR (Registre Gironí del Cor) Study Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain, <sup>7</sup>Scientific Coordination Facility, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain

**Background and objective:** Prolonged QTc interval on admission and a higher risk of death in SARS-CoV-2 patients have been reported. The long-term clinical impact of prolonged QTc interval is unknown. This study examined the relationship in COVID-19 survivors of a prolonged QTc on admission with long-term adverse events, changes in QTc duration and its impact on 1-year prognosis, and factors associated with a prolonged QTc at follow-up.

**Methods:** We conducted a single-center prospective cohort study of 523 SARS-CoV-2-positive patients who were alive on discharge. An electrocardiogram was taken on these patients within the first 48 h after diagnosis and before the administration of any medication with a known effect on QT interval and repeated in 421 patients 7 months after discharge. Mortality, hospital readmission, and new arrhythmia rates 1 year after discharge were reviewed.

**Results:** Thirty-one (6.3%) survivors had a baseline prolonged QTc. They were older, had more cardiovascular risk factors, cardiac disease, and comorbidities, and higher levels of terminal pro-brain natriuretic peptide. There was no relationship between prolonged QTc on admission and the 1-year endpoint (9.8% vs. 5.5%,  $p = 0.212$ ). In 84% of survivors with prolonged baseline QTc, it normalized at  $7.9 \pm 2.2$  months. Of the survivors, 2.4% had prolonged QTc at follow-up, and this was independently associated with obesity, ischemic cardiomyopathy, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer. Prolonged baseline QTc was not independently associated with the composite adverse event at 1 year.

**Conclusions:** Prolonged QTc in the acute phase normalized in most COVID-19 survivors and had no clinical long-term impact. Prolonged QTc at follow-up was related to the presence of obesity and previously acquired chronic diseases and was not related to 1-year prognosis.

#### KEYWORDS

COVID-19, electrocardiogram (ECG), arrhythmia, QTc interval, mortality

#### Abbreviations

ECG, electrocardiogram; COVID-19, coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

## Introduction

The world has been experiencing a pandemic since December 2019 from a novel coronavirus, responsible for the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which has caused great morbidity and mortality throughout the world (1). Although the effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) are predominantly respiratory, some cardiovascular effects, like nonspecific myocardial damage, heart failure, QTc prolongation, and arrhythmias have been described (2–4). Some studies have reported an association between QTc prolongation on admission and higher mortality risk in hospitalized COVID-19 patients (5, 6). A significant relationship between systemic inflammation, QTc prolongation, and arrhythmias during the acute phase of infections has been demonstrated in both COVID and non-COVID-19 patients (7, 8). The characteristic systemic inflammation caused by COVID-19 disease (“cytokine storm”) is likely a crucial factor in QTc prolongation by several mechanisms (9–11).

There is little information on the long-term consequences of COVID-19 in patients after hospital discharge. Most studies have been limited to hospitalized individuals, and all had a short duration of follow-up and narrow selection of cardiovascular outcomes (12–14). Recently, a large study showed that, beyond the first 30 days of infection, people with COVID-19 exhibited increased risk for and 12-month burden of cardiovascular diseases (15).

Considering the prognostic role of a prolonged QTc at hospital admission and availability of electrocardiogram (ECG) in any healthcare setting, ECG could be a potential tool to identify high-risk patients. Thus, we aimed to describe the long-term impact of a prolonged QTc on admission in COVID-19 survivors and identify potential risk factors related to a prolonged QTc at follow-up.

## Materials and methods

### Patient population and data collection

A single-center (Hospital del Mar—Barcelona, Spain) prospective cohort study of consecutive patients hospitalized with COVID was conducted. The acute impact of prolonged QTc interval on admission in SARS-CoV-2 patients has been published, and trial design and results have previously been described in detail (5). In brief, our initial cohort included a total of 623 consecutive patients with polymerase chain reaction test (PCR) positive to SARS-CoV-2 recruited from 27 February to 7 April 2020. An ECG was taken on these patients within the first 48 h after diagnosis and before the administration of any medication with a known effect on QT interval. Baseline ECG was defined as the ECG taken within the first 48 h after laboratory-confirmed COVID-19 diagnosis and before the administration of any medication with a known effect on the QT interval. At the time of the pandemic, our institutional protocol recommended an ECG before starting any medication with a known effect on QT interval. Prolonged QTc was defined as a  $QTc \geq 480$  ms (16, 17). From this initial cohort, patients who were alive upon discharge were included in this second study. Five hundred and forty-two patients with a baseline ECG were discharged alive during the study period. Nineteen patients were lost to follow-up. Therefore, the final sample was 523 patients with clinical follow-up. Of those, 80.5% consented to a repeat ECG at 7-month follow-up (Figure 1).

Demographic characteristics (age and sex), comorbidities, laboratory parameters, chest radiography, electrocardiographic findings, treatments, complications, and outcomes were collected

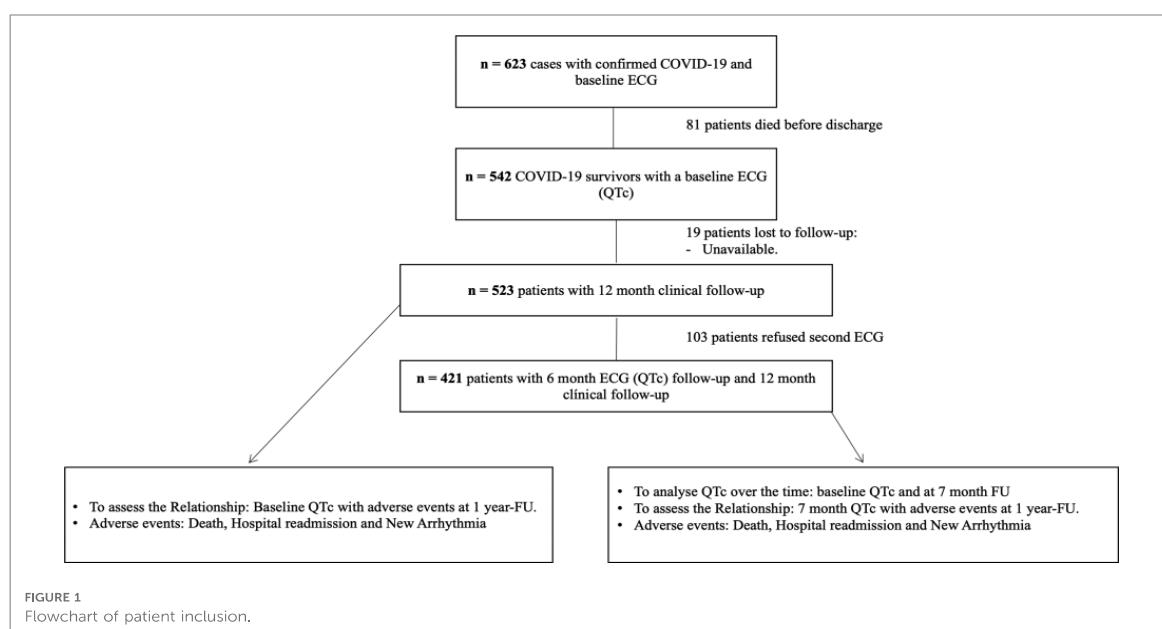


FIGURE 1  
Flowchart of patient inclusion.

prospectively using an electronic data capture system. Patients had an in-person follow-up for repeat ECG and blood test analysis at 7 months. One-year follow-up was performed by telephone contact and through electronic medical records.

This study was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki, ISO14155, and clinical practice guidelines. The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee and the hospital research committee. Informed consent was obtained from all patients.

## Electrocardiogram and QTc interval

Standard resting 12-lead ECG was obtained in all patients using the Philips PageWriter TC30 Cardiograph (Koninklijke Philips, Eindhoven, Netherlands). Two ECGs were obtained. The first one was performed within the first 48 h after laboratory-confirmed COVID-19 diagnosis. We considered 6 months as the time enough to normalize the QTc interval if its prolongation was related with SARS-CoV-2 infection. The second ECG was performed on the COVID-19 survivors who agreed to come to the hospital after discharge. For organizational reasons, we started our follow-up at 5.7 months, with a mean follow-up of 7.9 months.

The following ECG parameters were calculated: QRS interval (ms), QT interval, and QTc that were automatically calculated as the time from the start of the Q wave to the end of the T wave and corrected for heart rate by the Bazett formula (QTc) in ECG I and ECG II. All the measures were manually revised and checked by trained researchers. In the setting of a broad QRS complex, we used the Bogossian formula to correct the QT. Prolonged QTc was defined as a QTc  $\geq$ 480 ms (17). A baseline QTc  $<$ 480 ms and QTc  $\geq$ 480 at 7 months was named new prolonged QTc at follow-up. A baseline QTc  $\geq$ 480 ms that continued to be prolonged (QTc  $\geq$ 480 ms) at 7 months was named persistent prolonged QTc at follow-up. A baseline QTc  $\geq$ 480 ms that progressed to normal (QTc  $<$ 480 ms) at 7 months was named normalized QTc at follow-up.

## Endpoints and definitions

The primary endpoint was a composite of death, new episode of arrhythmia, or all-cause hospital readmission at 1 year from initial hospital admission for COVID-19. The secondary endpoints were to describe the temporal evolution of the QTc interval and its relationship with prognosis and factors associated with QTc changes over time.

A new arrhythmia episode was defined as any new ECG-confirmed diagnosis of supraventricular or ventricular arrhythmia that was not present on the baseline ECG. Obesity was defined as a body mass index (BMI) over 30 kg/m<sup>2</sup>.

## Statistical analysis

Continuous variables were expressed as the mean and SD except when not following the normal distribution, in which case they were

expressed as the median and 25–75th percentile. Normal distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test and normal Q–Q plot. Categorical variables were expressed as number and percentage. Differences between groups were assessed using Student's *t*-test or Mann–Whitney *U* test, as appropriate, for continuous variables and the Chi-square test for categorical variables. Differences between baseline and 7-month QTc were assessed using paired Student's *t*-test for continuous variables and the McNemar test for categorical variables. Kaplan–Meier survival curves for the composite endpoints were plotted, and the log-rank test was used to assess differences between groups of QTc at follow-up. Cox proportional hazard models were used to explore the risk factors associated with the occurrence of the composite endpoint, and logistic regression models were applied for prolonged QTc. The covariates entered in the model were chosen according to their clinical significance and whether the variable was statistically significant at univariate analysis. All statistical analyses were performed with R version 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ .

## Results

### Baseline characteristics of patients with prolonged baseline QTc

A total of 523 patients were followed up over a mean of 12.90  $\pm$  1.68 months after their initial hospital admission for COVID-19. Baseline characteristics are described in Table 1.

Patients discharged alive with baseline prolonged QTc were older and had more cardiovascular risk factors, cardiac disease (arrhythmias, coronary artery disease, significant valve heart disease), and comorbidities [previous stroke, chronic obstruction pulmonary disease (COPD), and chronic kidney disease]. Moreover, they had higher C-reactive protein levels, lactate dehydrogenase, procalcitonin, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), and lower estimated glomerular filtration rate.

### Long-term clinical impact of prolonged QTc interval in COVID-19 survivors

In COVID-19 survivors, the composite primary endpoint (mortality, hospital readmission, or new arrhythmia) at 1-year follow-up was 10%, primarily due to noncardiac readmission (9.74%). The mortality rate was 0.95%, and only two patients (0.48%) had new atrial fibrillation (AF).

There was no relationship between prolonged QTc (at admission or follow-up) and the composite endpoint at 1 year (Tables 2 and 3 and *<Figures 2A, B*).

Independent predictors of the composite endpoint are presented in Table 4. Age, diabetes mellitus, previous coronary artery disease, and cancer were independently related to the composite endpoint at 1 year, whereas prolonged QT was not {hazard ratio (HR) 0.86 [95% confidence interval (CI) 0.231–3.203],  $p = 0.822$ }.

TABLE 1 Comparison of baseline characteristics between hospitalized COVID-19 survivors with and without prolonged QTc on admission.

	All patients (n = 523)	QTc baseline <480 ms (n = 492)	QTc baseline ≥480 ms (n = 31)	p-value
<b>Patients' clinical characteristics</b>				
Age, years	62.0 (50.0–75.0)	62.0 (50.0–74.0)	75.0 (62.5–82.0)	<b>0.002</b>
Sex (women)	219 (41.9%)	209 (42.5%)	10 (32.3%)	0.352
Diabetes	86 (16.4%)	74 (15.0%)	12 (38.71%)	<b>0.001</b>
Hypertension	225 (43.0%)	202 (41.1%)	23 (74.2%)	<b>0.001</b>
Dyslipidemia	165 (31.5%)	150 (30.5%)	15 (48.4%)	0.060
Obesity	89 (21.3%)	81 (20.8%)	8 (28.6%)	0.462
Current cigarette smoker	14 (2.7%)	12 (2.4%)	2 (6.5%)	<b>0.026</b>
CV risk factors	345 (70.7%)	320 (69.9%)	25 (83.3%)	0.173
CAD	31 (5.9%)	24 (4.9%)	7 (22.6%)	<b>0.001</b>
LVEF (%)	62.0 (58.0–65.0)	62.0 (58.0–65.0)	61.0 (56.0–63.5)	0.584
Atrial fibrillation or flutter	33 (6.3%)	24 (4.9%)	9 (29.0%)	<b>&lt;0.001</b>
Heart failure	17 (3.3%)	14 (2.9%)	3 (9.7%)	0.073
Mod/severe valve heart disease	13 (2.5%)	10 (2.0%)	3 (9.7%)	<b>0.036</b>
Stroke	22 (4.2%)	16 (3.3%)	6 (19.4%)	<b>0.001</b>
COPD	35 (6.7%)	30 (6.1%)	5 (16.1%)	<b>0.048</b>
CKD	30 (5.7%)	25 (5.1%)	5 (16.1%)	<b>0.026</b>
Cancer history	60 (11.5%)	54 (11%)	6 (19.4%)	0.151
<b>Laboratory characteristics</b>				
Hemoglobin, g/dl	13.8 (12.7–14.7)	13.8 (12.7–14.7)	13.7 (12.4–14.6)	0.462
Lymphocytes, per $\mu$ l	1.07 (0.77–1.45)	1.07 (0.77–1.42)	1.19 (0.78–1.71)	0.354
Creatinine, mg/dl	0.90 (0.71–1.08)	0.89 (0.71–1.08)	0.96 (0.78–1.45)	<b>0.048</b>
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	85.7 (67.6–102)	86.3 (68.9–103)	76.9 (50.4–97.5)	<b>0.033</b>
Serum lactate, mmol/L	1.29 (1.02–1.60)	1.28 (1.02–1.59)	1.58 (1.14–1.83)	<b>0.027</b>
CRP, mg/dl	6.50 (2.80–12.6)	6.30 (2.80–12.4)	9.30 (5.95–17.6)	<b>0.038</b>
Procalcitonin, ng/ml	0.11 (0.07–0.19)	0.11 (0.07–0.18)	0.17 (0.10–0.31)	<b>0.038</b>
Lactate dehydrogenase, U/L	280 (228–359)	279 (225–358)	310 (245–400)	0.112
D-dimer, ng/ml	640 (420–1035)	630 (420–990)	810 (525–1442)	0.054
NT-proBNP, pg/ml	132 (39.9–348)	120 (37.1–317)	467 (290–2410)	<b>&lt;0.001</b>

Results are expressed as mean  $\pm$  SD, median (interquartile range), or number (percentage). Bold p values are statistically significant. COVID-19, coronavirus disease 2019; CAD, coronary artery disease; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRP, C-reactive protein; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

## Natural history of QT interval and factors associated with prolonged QT at follow-up

Although the initial protocol established that follow-up would be done at 6 months after the index hospitalization, several COVID waves and in-person visit limitations made that impossible for some patients. Thus, the mean follow-up was  $7.9 \pm 2.2$  months. A subgroup of 421 patients who consented to a repeat ECG were included in this analysis. In this group, 25 (5.9%) patients had a prolonged QTc interval on admission; remarkably, it normalized in most of them (84%) at follow-up. Only 2.4% (10 patients) had a prolonged QTc at follow-up; 6 cases had a new prolonged QTc (from normal after initial admission to prolonged QTc at follow-up) and 4 had persistent QTs (already prolonged at baseline and continued to be prolonged at follow-up) (Table 5).

**Supplementary Table S1** describes the baseline characteristics, blood tests, and treatment of patients with QTc prolongation at follow-up.

The independent predictors of QTc prolongation at follow-up were the presence of obesity, coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer (Table 6).

At 1-year follow-up, only new atrial fibrillation occurred more often in patients with new prolonged QTc at follow-up (16.7% vs. 0.24%,  $p = 0.028$ ) (Table 3).

## Discussion

Our study is a prospective registry of 523 patients with the aim of evaluating the natural history of QTc interval and its clinical impact on 1-year prognosis in COVID-19 survivors. Results showed that a prolonged QTc on admission had no clinical impact on the long-term follow-up of patients who survived hospitalization due to COVID-19. It normalized in most patients at 7 months after hospital discharge. Few patients demonstrated a new prolonged QTc at follow-up, and it was not associated with inflammatory markers or adverse events. Patients with prolonged QTc at follow-up had higher rates of atrial fibrillation at 1-year follow-up. The presence of obesity, COPD, coronary artery disease, and cancer were independently related to prolonged QTc at follow-up.

QTc interval prolongation occurs when a significant proportion of cells in the ventricular myocardium experience a reduction of outward repolarizing currents or an increase of

TABLE 2 Comparison of clinical, laboratory, and ECG characteristics between COVID-19 survivors with and without the composite endpoint at 1 year after hospital discharge.

	All patients (n = 523)	With composite endpoint (n = 51)	Without composite endpoint (n = 472)	p-value
<b>Patients' clinical characteristics</b>				
Age, years	62.0 (50.0–75.0)	75.0 (69.5–82.5)	61.0 (50.0–73.0)	<0.001
Sex (women)	219 (41.9%)	21 (39.2%)	198 (42.2%)	0.798
Diabetes	86 (16.4%)	18 (35.3%)	68 (14.4%)	<0.001
Hypertension	225 (43.0%)	33 (64.7%)	192 (40.7%)	0.002
Dyslipidemia	165 (31.5%)	23 (45.1%)	142 (30.1%)	0.042
Obesity	89 (21.3%)	8 (21.1%)	81 (21.3%)	1.00
Current cigarette smoker	14 (2.7%)	2 (3.9%)	12 (2.5%)	0.151
CV risk factors	345 (70.7%)	40 (81.6%)	305 (69.5%)	0.108
Ischemic chronic disease	31 (5.9%)	10 (19.6%)	21 (4.5%)	<0.001
LVEF (%)	62.0 (58.0–65.0)	60.0 (55.0–65.0)	62.0 (58.8–65.0)	0.446
Atrial fibrillation or flutter	33 (6.3%)	8 (15.7%)	25 (5.3%)	0.010
Heart failure	17 (3.3%)	2 (3.9%)	15 (3.18%)	0.677
Mod/severe valve heart disease	13 (2.5%)	2 (3.9%)	11 (2.3%)	0.367
Stroke	22 (4.2%)	4 (7.8%)	18 (3.8%)	0.257
COPD	35 (6.7%)	6 (11.8%)	29 (6.1%)	0.137
Chronic kidney failure	30 (5.7%)	7 (13.7%)	23 (4.9%)	0.019
Cancer history	60 (11.5%)	19 (37.3%)	41 (8.7%)	<0.001
<b>Laboratory characteristics</b>				
Hemoglobin, g/dl	13.8 (12.7–14.7)	13.2 (11.8–14.3)	13.8 (12.8–14.7)	0.015
Lymphocytes, per $\mu$ l	1.07 (0.77–1.45)	0.88 (0.64–1.56)	1.09 (0.79–1.45)	0.153
Creatinine, mg/dl	0.90 (0.71–1.08)	1.01 (0.68–1.21)	0.89 (0.71–1.07)	0.261
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	85.7 (67.6–102)	72.2 (57.9–98.9)	86.7 (69.3–103)	0.049
Serum lactate, mmol/L	1.29 (1.02–1.60)	1.41 (1.10–1.85)	1.28 (1.02–1.59)	0.154
CRP, mg/dl	6.50 (2.80–12.6)	7.20 (4.20–12.8)	6.20 (2.80–12.5)	0.207
Procalcitonin, ng/ml	0.11 (0.07–0.19)	0.10 (0.07–0.24)	0.11 (0.07–0.19)	0.885
Lactate dehydrogenase, U/L	280 (228–359)	279 (224–365)	280 (230–359)	0.880
D-dimer, ng/ml	640 (420–1035)	885 (638–1572)	610 (410–980)	0.001
NT-proBNP, pg/ml	132 (39.9–348)	317 (185–553)	114 (36.1–325)	<0.001
<b>ECG characteristics</b>				
Baseline QTc $\geq$ 480 ms	31 (5.9%)	5 (9.8%)	26 (5.5%)	0.212
7-month QTc $\geq$ 480 ms	10 (2.4%)	2 (4.8%)	8 (2.1%)	0.262

Results are expressed as mean  $\pm$  SD, median (interquartile range), or number (percentage). Bold p values are statistically significant. ECG, electrocardiogram; COVID-19, coronavirus disease 2019; COPD, chronic obstruction pulmonary disease; CRP, C-reactive protein; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

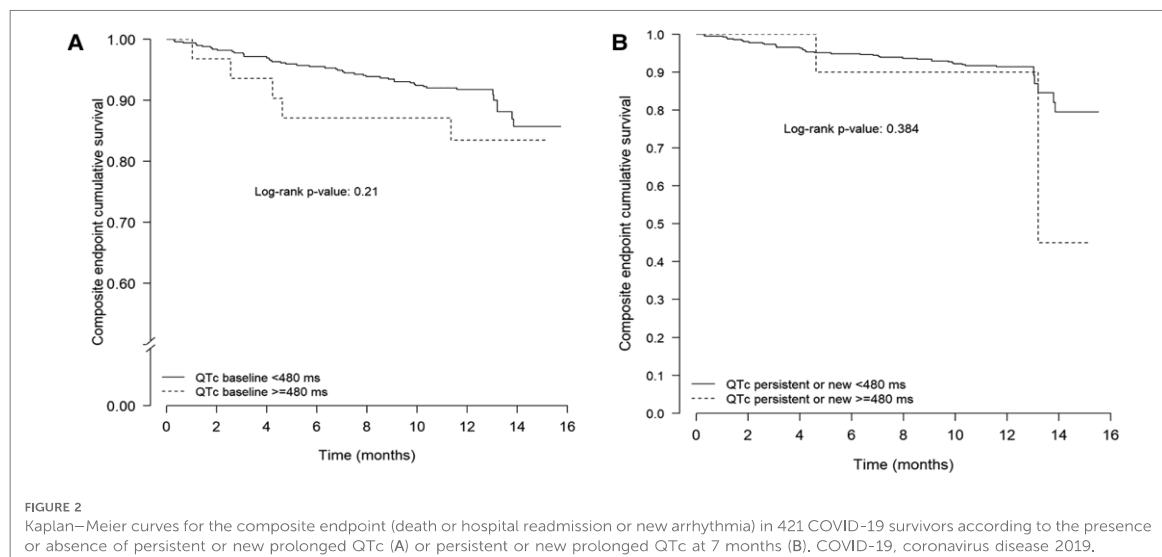
TABLE 3 Adverse events at 1 year after hospital discharge in COVID-19 survivors with and without prolonged QTc at 7 months follow-up.

	All patients (n = 421)	7 m QTc $<$ 480 ms (n = 415)	7 m new QTc $\geq$ 480 ms (n = 6)	p-value
Combined endpoint "Mortality, Hospital readmission and New Arrhythmia", N (%)	42 (10%)	41 (9.88%)	1 (16.7%)	0.470
Mortality, N (%)	4 (0.95%)	3 (0.72%)	1 (16.7%)	0.056
Hospital readmission, N (%)	41 (9.74%)	40 (9.64%)	1 (16.7%)	0.461
New arrhythmia, N (%)	2 (0.48%)	1 (0.24%)	1 (16.7%)	0.028
	All patients (n = 421)	7 m QTc $<$ 480 ms (n = 411)	7 m persistent or new QTc $\geq$ 480 ms (n = 10)	p-value
Combined endpoint "Mortality, Hospital readmission and New Arrhythmia", N (%)	42 (10%)	40 (9.7%)	2 (20%)	0.262
Mortality, N (%)	4 (0.95%)	3 (0.73%)	1 (10%)	0.092
Hospital readmission, N (%)	41 (9.74%)	39 (9.49%)	2 (20%)	0.253
New arrhythmia, N (%)	2 (0.48%)	1 (0.24%)	1 (10%)	0.047

Bold p values are statistically significant. COVID-19, coronavirus disease 2019.

inward currents, creating a prolongation of the action potential (18). This condition is characterized by both QTc prolongation and T wave abnormalities. The congenital form of long QTc

syndrome is uncommon. However, acquired QTc prolongation is much more common and linked to different issues, especially in sick and hospitalized patients (19, 20).



**TABLE 4** Independent predictors of the composite endpoint (death, hospital readmission due to any cause, new arrhythmia) at 1 year after hospital discharge.

	HR	95% CI	p-value
Baseline QTc	0.86	(0.231–3.203)	0.822
Age, years	1.07	(1.035–1.107)	<b>&lt;0.001</b>
Diabetes mellitus	2.937	(1.31–6.584)	<b>0.009</b>
CAD	2.672	(1.002–7.122)	<b>0.049</b>
Cancer history	2.68	(1.236–5.808)	<b>0.013</b>

Bold p values are statistically significant. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; CAD, coronary artery disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

## Clinical impact of QT prolongation on COVID-19 survivors

The effect of acute SARS-CoV-2 or other acute infections on QTc prolongation and its relationship with a worse short-term prognosis is well established (5, 20, 21). However, little is known about the mid- and long-term QTc evolution after acute infection and its implications at follow-up. In a case series of four patients, Beer et al. reported transient marked QTc prolongation and ventricular arrhythmias in the setting of acute infection and inflammation. Prolonged QTc normalized after patients overcame the infection, but the medium- to long-term prognosis and complications were not explored (22). In our study, most of the COVID-19 survivors with a prolonged QTc interval on admission demonstrated normalization on the control ECG at follow-up. We did not observe a relationship between prolonged QTc at admission and the composite endpoint at 1 year. Assuming that QTc prolongation is a reflection of severity, the mechanisms that caused the QTc prolongation in patients who recovered from an acute infection would be at least partially resolved. The logical conclusion under this assumption would be that the basal QTc would not

**TABLE 5** QTc interval analysis at hospital admission and 7 months after COVID-19 survivors hospital discharge.

QT characteristics	Baseline QTc (n = 523)	7-month QTc (n = 420)	p-value
Mean QTc (ms)	432.63 ± 27.67	409.24 ± 29.20	<b>&lt;0.001</b>
QTc ≥ 480 ms	31 (6.3%)	10 (2.4%)	<b>0.007</b>
QT evolution	7-month QTc < 480 ms	7-month QTc ≥ 480 ms	Total
Baseline QTc < 480 ms	390 (92.6%)	6 (1.43%)	396
Baseline QT ≥ 480 ms	21 (5%)	4 (1%)	25
Total	411 (97.6%)	10 (2.4%)	421

Bold p values are statistically significant. COVID-19, coronavirus disease 2019. Prolonged QTc was defined as a QTc ≥ 480 ms (18). A baseline QTc < 480 ms and QTc ≥ 480 at 8 months was named "new prolonged QTc at follow-up." A baseline QTc ≥ 480 ms, which continued to be prolonged (QTc ≥ 480 ms) at 8 months, was named "persistent prolonged QTc at follow-up." A baseline QTc ≥ 480 ms, which reverted to normal (QTc ≤ 480 ms) at 8 months, was named "normalized QTc at follow-up."

have a long-term influence on the prognosis of our patients, as we have reported in our study.

## Natural history of QT interval and factors related to prolonged QT at follow-up

A significant relationship between systemic inflammation and QTc prolongation during the acute phase of infection has been demonstrated in COVID-19 and non-COVID-19 patients (6, 7, 22, 23). A recent study in patients with active severe COVID-19 showed that QTc was significantly prolonged if IL-6 levels were high, and it rapidly normalized in correlation with decrease in IL-6 (24).

In addition, some conditions have been associated with acquired prolonged QTc in outpatients. Previous reports have shown systemic inflammation and autoimmune diseases as

TABLE 6 Independent predictors of prolonged QT at follow-up.

Prolonged QTc at follow-up	OR	95% CI	p-value
Obesity	7.955	(1.836–40.057)	<b>0.007</b>
CAD	7.295	(1.268–36.166)	<b>0.016</b>
COPD	8.004	(1.395–40.02)	<b>0.012</b>
Cancer history	5.369	(1.21–22.369)	<b>0.02</b>

Bold *p* values are statistically significant. OR, odds ratio; CI, confidence interval; CAD, coronary artery disease; COPD, chronic obstruction pulmonary disease.

factors that are crucially involved in ventricular repolarization (18). An independent association between C-reactive protein levels and QTc prolongation has been shown, even in apparently healthy subjects or in noninflammatory heart diseases like hypertension, coronary artery disease, or Takotsubo cardiomyopathy (25–27).

Given the evidence, if QTc alterations might be related to a pro-inflammatory state, it seems logical to think that overcoming acute coronavirus disease will lead to QTc normalization. Accordingly, in our study, most of the COVID-19 survivors with a prolonged QTc interval on admission demonstrated normalization in the control ECG at follow-up. It seems that abnormal acute ventricular repolarization observed in the setting of COVID-19 infection self-resolved as the viral illness course remitted. Banai et al. carried out a study in which prolonged QTc in hospitalized COVID-19 patients was associated with disease severity, myocardial injury, and 1-year mortality (28). However, they did not exclude patients who had died from COVID-19 in their analysis. In our study, we analyzed only patients who had survived SARS-CoV-2 infection and hospital admission, suggesting that our patients had completely overcome COVID-19.

In our study, the independent predictors of prolonged QTc at follow-up in COVID-19 survivors were the presence of obesity, previous coronary artery disease, COPD, and cancer. Patients affected by these diseases likely have some degree of endothelial dysfunction and chronic inflammation related to an increased level of circulating cytokines. The putative cytokine-mediated mechanisms are complex and include direct actions on cardiomyocyte ion channel function and indirect effects resulting from sympathetic activation (29).

## QTc and AF

As explained above, the presence of chronic diseases, such as obesity, COPD, coronary artery disease, and cancer, was related to prolonged QTc at follow-up. However, it is well known that these factors are also predictors of AF in the general population (30, 31). Interestingly, we observed a higher rate of new atrial fibrillation in patients with new prolonged QTc at follow-up (16.7% vs. 0.24%, *p* = 0.028). However, it was not significant in the multivariate regression model. Several studies have shown that individuals with a prolonged QTc interval have a high risk of developing atrial fibrillation (32, 33), although the pathophysiology of the ventricular action potential and its relationship with AF are not fully understood. Furthermore, a

recent study has described a higher incidence of atrial fibrillation at 12-month follow-up in COVID-19 survivors (15).

It is possible that the QT interval was a marker of other AF risk factors, which might explain why prolonged QT was not found as an independent predictor in the multivariate regression model.

## Potential medication with a known effect on the QT interval

It is important to note that potential medication with a known effect on the QT interval was registered in the acute phase and at follow-up. In the acute phase, we only included patients in whom ECG was taken within the first 48 h after laboratory-confirmed COVID-19 diagnosis and before the administration of any medication with a known effect on the QT interval. We did not find any significant relation between patient's treatment and prolonged QTc at follow-up ([Supplementary Table S1](#)).

## The role of the electrocardiogram in post-COVID patients

Persistent COVID, i.e., persistent symptoms and late organ damage in patients who have suffered from COVID-19, is an entity that affects a substantial percentage of post-COVID-19 patients. Studies are being carried out to learn more about this syndrome, since it diminishes patients' quality of life. Pulmonary sequelae have been established (34), but studies have also shown that cardiac sequelae could be a relevant topic. In a systematic review about cardiac sequelae after COVID-19, Ramadan et al. noted that survivors had a higher chance of developing heart failure, arrhythmias, and myocardial infarction (35). Considering the above arguments, ECG could be a widely available, safe, and cheap tool that could help detect patients at risk of developing arrhythmias or other cardiovascular diseases. However, we have not been able to prove the ability of QTc to predict long-term adverse events in COVID-19 survivors.

## Limitations

Our study has some limitations. The study was performed in a single center and thus may not have been representative of the overall population. The small number of patients with prolonged QTc at follow-up limited the statistical power and number of conclusions that could be extracted. A more extended follow-up to collect more data would be very helpful. Moreover, we did not collect data on electrolyte levels in our patients, and this could be a limitation in interpreting the results of our study. We were not able to monitor our patients with 24 h Holter monitoring or other kinds of cardiac-rhythm monitoring devices during follow-up. We only collected clinical episodes of arrhythmia, and we did not register subclinical arrhythmic events, which could have been a limitation of our study.

## Conclusions

Acute prolonged QTc observed in the setting of COVID-19 infection self-resolved in most COVID-19 survivors at 6 months after hospital discharge. Prolonged QTc on admission had no clinical impact on the long-term follow-up. QTc prolongation in COVID-19 survivors was not related to adverse events at 1 year. Notably, few patients showed QTc prolongation at follow-up; QTc prolongation was independently related to obesity and chronic disease.

## Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Institutional Ethics Committee and the hospital research committee (CEIm 2020/9178). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## Author contributions

DM-Á, BV, and NF conceived and designed the study. DM-Á, AI, PC, CS-R, and CS contributed to patient recruitment and data

acquisition. DM-Á, BV, and SP-F contributed to data analysis. DM-Á, HC-G, AC-F, JM, NF, and BV made important intellectual contributions and actively participated in the interpretation of the data. DM-Á and BV wrote the paper. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## Supplementary material

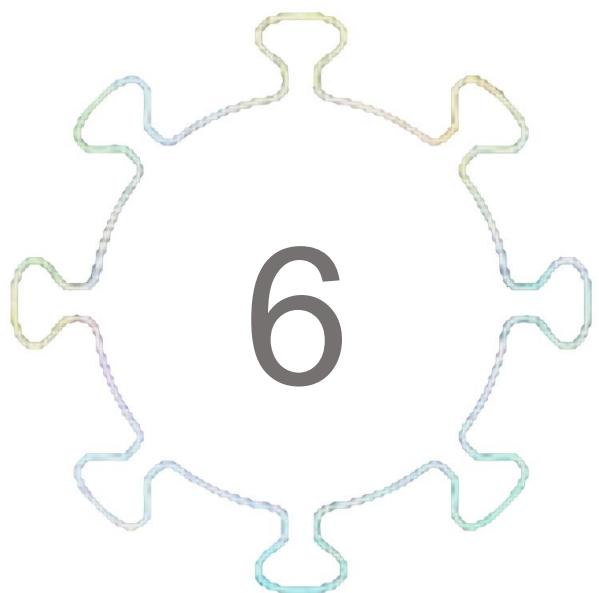
The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2023.1140276/full#supplementary-material>.

## References

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* (2020) 395 (10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
2. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* (2020) 17(5):259–60. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
3. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* (2020) 31 (5):1003–8. doi: 10.1111/jce.14479
4. Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Subirana I, Farré N, Vila J, Durán X, et al. Marcadores de daño miocárdico en la predicción del pronóstico a corto plazo de los pacientes con COVID-19. *Revista Española de Cardiología.* (2021) 74(7):576–83. doi: 10.1016/j.recesp.2020.09.017
5. Farré N, Mojón D, Llagostera M, Belarte-Tornero LC, Calvo-Fernández A, Vallés E, et al. Prolonged QT interval in SARS-CoV-2 infection: prevalence and prognosis. *JCM.* (2020) 9(9):2712. doi: 10.3390/jcm09092712
6. Vicentini A, Masiello L, D'Amore S, Baldi E, Ghio S, Savastano S, et al. QTc interval and mortality in a population of SARS-CoV-2 infected patients. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiol.* (2020) 13(11):e008890. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008890
7. Santoro F, Monitillo F, Raimondo P, Lopizzo A, Brindicci G, Gilio M, et al. QTc interval prolongation and life-threatening arrhythmias during hospitalization in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): results from a multicenter prospective registry. *Clin Infect Dis.* (2021) 73(11):e4031–8. doi: 10.1093/cid/ciaa1578
8. Lazzarini PE, Acampa M, Laghi-Pasini F, Bertolozzi I, Finizola F, Vanni F, et al. Cardiac arrest risk during acute infections: systemic inflammation directly prolongs QTc interval via cytokine-mediated effects on potassium channel expression. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiol.* (2020) 13(8):e008627. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008627
9. Lazzarini PE, Laghi-Pasini F, Bertolozzi I, Morozzi G, Lorenzini S, Simpatico A, et al. Systemic inflammation as a novel QT-prolonging risk factor in patients with torsades de pointes. *Heart.* (2017) 103(22):1821–9. doi: 10.1136/heartjnl-2016-311079
10. Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J.* (2016) 38 (22):1717–27. doi: 10.1093/eurheartj/ehw208
11. Wu KC, Zhang L, Haberlen SA, Aishikaga H, Brown TT, Budoff MJ, et al. Predictors of electrocardiographic QT interval prolongation in men with HIV. *Heart.* (2019) 105(7):559–65. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313667
12. Izquierdo A, Mojón D, Bardaji A, Carrasquer A, Calvo-Fernández A, Carreras-Mora J, et al. Myocardial injury as a prognostic factor in mid- and long-term follow-up of COVID-19 survivors. *JCM.* (2021) 10(24):5900. doi: 10.3390/jcm10245900
13. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* (2021) 397 (10270):220–32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
14. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* (2020) 324(6):603. doi: 10.1001/jama.2020.12603
15. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* (2022) 28(3):583–90. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3
16. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* (2022) 43(40):3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
17. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the

- management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* (2015) 36(41):2793–867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
18. Antzelevitch C. Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: is QT prolongation really the problem? *J Electrocardiol.* (2004) 37:15–24. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2004.08.004
19. Lazzarini PE, Capecci PL, Laghi-Pasini F. Long QT syndrome: an emerging role for inflammation and immunity. *Front Cardiovasc Med.* (2015) 2:26. doi: 10.3389/fcvn.2015.00026
20. Yu H, Zhang L, Liu J, Liu Y, Kowey PR, Zhang Y, et al. Acquired long QT syndrome in hospitalized patients. *Heart Rhythm.* (2017) 14(7):974–8. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.03.014
21. Bergamaschi L, D'Angelo EC, Paolosso P, Toniolo S, Fabrizio M, Angeli F, et al. The value of ECG changes in risk stratification of COVID-19 patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* (2021) 26(3):e12815. doi: 10.1111/anec.12815
22. Beer D, Isakadze N, McClellan R, Calkins H, Barth AS. Acquired long QT and ventricular arrhythmias in the setting of acute inflammation. *JACC Case Rep.* (2021) 3(8):1103–7. doi: 10.1016/j.jaccas.2021.04.034
23. Isakadze N, Engeli MC, Beer D, McClellan R, Yanek LR, Mondaloo B, et al. C-reactive protein elevation is associated with QTc interval prolongation in patients hospitalized with COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* (2022) 9:866146. doi: 10.3389/fcvn.2022.866146
24. Lazzarini PE, Accioli R, Acampa M, Zhang WH, Verrengia D, Cartocci A, et al. Interleukin-6 elevation is a key pathogenic factor underlying COVID-19-associated heart rate-corrected QT interval prolongation. *Front Cardiovasc Med.* (2022) 9:893681. doi: 10.3389/fcvn.2022.893681
25. Panoulas VF, Toms TE, Douglas KMJ, Sandoo A, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Prolonged QTc interval predicts all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: an association driven by high inflammatory burden. *Rheumatology.* (2014) 53(1):131–7. doi: 10.1093/rheumatology/kej338
26. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology.* (2008) 33(10):1305–12. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.08.007
27. Song BG, Chung SM, Kim SH, Kim HJ, Kang GH, Park YH. The QT prolongation and clinical features in patients with Takotsubo cardiomyopathy: experiences of two tertiary cardiovascular centers. *Anadolu Kardiyol Derg.* (2014) 14(2):162–9. doi: 10.5152/akd.2013.4745
28. Banai A, Szekely Y, Lupu L, Borohovitz A, Levi E, Ghantous E, et al. QT interval prolongation is a novel predictor of 1-year mortality in patients with COVID-19 infection. *Front Cardiovasc Med.* (2022) 9:869089. doi: 10.3389/fcvn.2022.869089
29. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Kitamura N, Nishiwaki A, Takei M, et al. Heart rate-corrected QT interval duration in rheumatoid arthritis and its reduction with treatment with the interleukin 6 inhibitor tocilizumab. *J Rheumatol.* (2018) 45(12):1620–7. doi: 10.3899/jrheum.180065
30. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (FACTS). *Eur Heart J.* (2021) 42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
31. Menichelli D, Vicario T, Ameri P, Toma M, Violi F, Pignatelli P, et al. Cancer and atrial fibrillation: epidemiology, mechanisms, and anticoagulation treatment. *Prog Cardiovasc Dis.* (2021) 66:28–36. doi: 10.1016/j.pcad.2021.04.004
32. Nielsen JB, Graff C, Pietersen A, Lind B, Struijk JJ, Olesen MS, et al. J-Shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* (2013) 61(25):2557–64. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.032
33. Zhang N, Gong M, Tse G, Zhang Z, Meng L, Yan BP, et al. Prolonged corrected QT interval in predicting atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* (2018) 41(3):321–7. doi: 10.1111/pace.13292
34. Fortini A, Torrigiani A, Sbaragli S, Lo Forte A, Crociani A, Cecchini P, et al. COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3–6 months from hospital discharge. *Infection.* (2021) 49(5):1007–15. doi: 10.1007/s15010-021-01638-1
35. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E, Durante-Mangoni E, Iossa D, et al. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* (2021) 27(9):1250–61. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.015





# **RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS**



## **RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS**

### **6.1. QTc basal al ingreso, características y evolución intrahospitalaria de los pacientes con QTc prolongado**

Del total de 623 pacientes analizados con electrocardiograma basal, sesenta y uno (9.8%) tenían un QTc prolongado al ingreso ( $\geq 480$ ms) y sólo 20 (3.2%) de éstos presentaban un QTc  $> 500$ ms. Se describen las características basales en la Tabla 3.

Brevemente, los pacientes con QTc prolongado eran mayores y con más comorbilidades, además de presentar mayores niveles de factores inflamatorios al ingreso. Los pacientes que murieron presentaban características basales similares a aquellos con QTc prolongado al ingreso (Tabla 4).

**Tabla 3:** Comparación de características basales y presentación clínica entre pacientes con y sin QTc prolongado al ingreso.

	QTc < 480 (n = 562)	QTc ≥ 480 (n = 61)	p-Valor
Mujeres	237 (42.2)	30 (49.2)	0.29
Edad, años	62.9 ± 16.9	76.6 ± 12.6	<0.001
Diabetes	88 (15.7)	30 (49.2)	<0.001
Hipertensión	244 (43.4)	46 (75.4)	<0.001
Dislipemia	179 (31.9)	33 (54.1)	<0.001
Factores de riesgo cardiovascular	360 (64.1)	55 (90.2)	<0.001
Obesidad	97 (21.7)	15 (28.8)	0.239
Cardiopatía isquémica crónica	36 (6.4)	15 (24.6)	<0.001
Fibrilación auricular o flutter	37 (6.6)	15 (24.6)	<0.001
Insuficiencia cardiaca	20 (3.6)	13 (21.3)	<0.001
Enfermedad valvular moderada o severa	14 (2.5)	9 (14.8)	<0.001
EPOC	42 (7.5)	10 (16.4)	0.017
Historia de cáncer	64 (11.4)	14 (23.0)	0.010
ERC	39 (6.9)	18 (29.5)	<0.001
Enfermedad Vascular Periférica	20 (3.6)	7 (1.5)	0.004
Ictus	27 (4.8)	8 (13.1)	0.007
Presión arterial sistólica, mmHg	128.3 ± 19.0	130.4 ± 24.1	0.43
Presión arterial diastólica, mmHg	77.1 ± 13.3	74.5 ± 16.4	0.23
Frecuencia cardiaca, lpm	91.2 ± 18.0	88.3 ± 21.5	0.27
Frecuencia respiratoria, rpm	24.5 ± 7.1	25.6 ± 7.1	0.37
Saturación de oxígeno, %	95.1 ± 4.4	93.8 ± 6.1	0.13
FiO2 basal, %	25.9 ± 16.0	33.3 ± 25.4	0.033
PaO2/FiO2 < 300, n (%)	180 (42.8)	30 (60.0)	0.020
Hemoglobina, g/dL	13.6 ± 1.6	12.5 ± 2.0	<0.001
Leucocitos, por µL	7.04 ± 3.54	8.99 ± 4.76	0.003
Linfocitos, por µL	1.40 ± 2.2	1.74 ± 2.64	0.35
Recuento plaquetario	209.0 ± 78.3	223.1 ± 109.0	0.33
Creatinina, mg/dL	1.02 ± 0.56	1.66 ± 1.44	0.001
FGE, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	83.0 ± 29.2	59.1 ± 32.0	<0.001
Creatin quinasa, U/L	93 (57–170)	95 (47–290)	0.97
Lactato sérico, mmol/L	1.44 ± 0.67	1.76 ± 0.92	0.028
PCR, mg/dL	9.4 ± 8.4	13.6 ± 11.0	0.005
Procalcitonina, ng/mL	0.11 (0.08–0.21)	0.22 (0.11–0.70)	<0.001
Lactato deshidrogenasa, U/L	309.9 ± 131.3	368.1 ± 159.1	0.003
D-dímero, ng/mL	670 (430–1120)	980 (650–1950)	<0.001
TnT US > 14 ng/L	142 (30.7)	42 (77.8)	<0.001
NT-proBNP, pg/mL	157 (39–417)	2065 (416–6780)	<0.001
Duración QTc basal, milisegundos	430.2 ± 23.5	505.4 ± 31.9	<0.001
Radiografía de tórax anormal	495 (88.7)	54 (91.5)	0.51

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar, mediana y (rango intercuartílico) o número y (porcentaje). Rpm: respiraciones por minuto; FiO2 basal: fracción de inspiración de oxígeno basal; PaO2: presión arterial de oxígeno.

**Tabla 4:** Comparación de características basales y presentación clínica entre pacientes que vivieron y murieron durante el ingreso.

	<b>Vivos (n = 549)</b>	<b>Muertos (n = 74)</b>	<b>p-Valor</b>
Mujeres	230 (41.9)	37 (50.0)	0.486
Edad, años	62.0 ± 16.6	81.2 ± 8.6	<0.001
Diabetes	90 (16.4)	28 (37.8)	<0.001
Hipertensión	234 (42.6)	56 (75.7)	<0.001
Dislipemia	175 (31.9)	37 (50.0)	0.002
Factores de riesgo cardiovascular	345 (62.8)	70 (94.6)	<0.001
Obesidad	96 (21.8)	16 (26.7)	0.40
Cardiopatía isquémica crónica	31 (5.6)	20 (27.0)	<0.001
Fibrilación auricular o flutter	35 (6.4)	17 (23.0)	<0.001
Insuficiencia cardiaca	18 (3.3)	15 (20.3)	<0.001
Enfermedad valvular moderada o severa	14 (2.6)	9 (12.2)	<0.001
EPOC	38 (6.9)	14 (18.9)	<0.001
Historia de cáncer	61 (11.1)	17 (23.0)	0.004
ERC	33 (6.0)	24 (32.4)	<0.001
Enfermedad Vascular Periférica	17 (3.1)	10 (13.5)	<0.001
Ictus	26 (4.7)	9 (12.2)	0.009
Presión arterial sistólica, mmHg	128.2 ± 18.6	130.8 ± 25.4	0.400
Presión arterial diastólica, mmHg	77.4 ± 13.2	72.8 ± 16.1	0.022
Frecuencia cardíaca, bpm	91.2 ± 17.9	88.5 ± 21.3	0.24
Frecuencia respiratoria, rpm	24.1 ± 6.9	28.7 ± 7.1	<0.001
Saturación de oxígeno, %	95.2 ± 4.3	93.2 ± 5.9	0.006
FiO2 basal, %	25.1 ± 15.0	37.6 ± 26.7	<0.001
PaO2/FiO2 < 300, n (%)	165 (40.4)	45 (71.4)	<0.001
Hemoglobina, g/dL	13.6 ± 1.6	12.6 ± 2.1	0.006
Leucocitos, por µL	6.86 ± 3.05	9.99 ± 6.26	<0.001
Linfocitos, por µL	1.46 ± 2.33	1.24 ± 1.55	0.43
Recuento plaquetario	210.8 ± 77.9	207.5 ± 107.3	0.80
Creatinina, mg/dL	0.99 ± 0.49	1.72 ± 1.46	<0.001
FGE, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	84.0 ± 28.5	55.5 ± 31.9	<0.001
Creatin quinasa, U/L	91 (57-167)	125 (49-290)	0.28
Lactato sérico, mmoL/L	1.42 ± 0.66	1.79 ± 0.95	0.007
PCR, mg/dL	8.89 ± 7.78	16.41 ± 12.35	<0.001
Procalcitonina, ng/mL	0.11 (0.08-0.20)	0.26 (0.13-0.81)	<0.001
Lactato deshidrogenasa, U/L	1.42 ± 0.66	1.79 ± 0.95	<0.001
D-dímero, ng/mL	640 (420-1060)	1190 (780-3570)	<0.001
TnT US > 14 ng/L	135 (29.7)	49 (79.0)	<0.001
NT-proBNP, pg/mL	144 (39-367)	1530 (550-4730)	<0.001
Duración QTc basal, milisegundos	434.0 ± 27.8	464.3 ± 51.9	<0.001
QTc ≥ 480 ms	36 (6.6)	25 (33.8)	<0.001
Radiografía de tórax anormal	481 (88.3)	68 (94.4)	0.115

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar, mediana y (rango intercuartílico) o número y (porcentaje). Rpm: respiraciones por minuto; FiO2 basal: fracción de inspiración de oxígeno basal; PaO2: presión arterial de oxígeno.

Solamente a 245 pacientes (39% de la cohorte) se les realizó un ECG de control durante la hospitalización. De entre ellos, 77 pacientes (un 31.4%) presentaban un QTc basal (es decir, en el ECG inicial) más prolongado; en el 68.6% restante se observó una prolongación del mismo durante el ingreso. En la Tabla 5 se describen las características basales, tratamiento y pronóstico de los pacientes que prolongaron el QTc en los ECG de seguimiento durante la hospitalización.

Además, se observó que en los pacientes que alargaron el QTc durante el ingreso tanto la duración del QTc basal ( $441.75 \pm 38.5$  ms vs.  $435.38 \pm 31.6$  ms), como la tasa de pacientes con QTc basal  $\geq 480$  ms (10.4% vs. 11.9%,  $p = 0.73$ ) fueron similares a aquellos que no alargaron el QTc. Como era esperable, a los pacientes en los que se observó una prolongación del intervalo QTc durante la hospitalización se les administraron más hidroxicloroquina y azitromicina.

**Tabla 5:** Comparación de características basales, presentación clínica, tratamiento y eventos entre pacientes con y sin prolongación del QTc durante el ingreso.

	No Prolongación del QTc (n = 77)	Prolongación del QTc (n = 168)	p-Valor
Mujeres	32 (41.6)	61 (36.3)	0.43
Edad, años	$62.1 \pm 17.4$	$65.4 \pm 15.0$	0.14
Diabetes	10 (13)	40 (23.8)	0.051
Hipertensión	32 (41.6)	96 (57.1)	0.023
Dislipemia	21 (27.3)	65 (38.7)	0.082
Obesidad	13 (22.4)	42 (28.8)	0.36
Cardiopatía isquémica crónica	8 (10.4)	14 (8.3)	0.60
Fibrilación auricular o flutter	7 (9.1)	23 (13.7)	0.31
Insuficiencia cardiaca	4 (5.2)	10 (6.0)	0.54
Enfermedad valvular moderada o severa	2 (2.6)	6 (3.6)	0.54
EPOC	4 (5.2)	21 (12.5)	0.058
Historia de cáncer	13 (16.9)	29 (17.3)	0.94
ERC	5 (5.2)	14 (8.3)	0.28
Enfermedad Vascular Periférica	7 (9.1)	5 (3.0)	0.04
Ictus	2 (2.6)	13 (7.7)	0.097
Presión arterial sistólica, mmHg	$123.0 \pm 18.8$	$128.4 \pm 19.6$	0.074
Presión arterial diastólica, mmHg	$76.2 \pm 14.7$	$75.2 \pm 14.0$	0.60
Frecuencia cardiaca, lpm	$89.0 \pm 15.0$	$91.2 \pm 20.6$	0.35
Frecuencia respiratoria, rpm	$24.4 \pm 6.4$	$26.2 \pm 7.8$	0.13
Saturación de oxígeno, %	$95.9 \pm 2.9$	$93.2 \pm 6.3$	<0.001
FiO <sub>2</sub> basal, %	$24.9 \pm 14.3$	$30.4 \pm 22.3$	0.022
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300, n (%)	12 (21.4)	82 (58.2)	<0.001
Hemoglobina, g/dL	$13.4 \pm 1.5$	$13.6 \pm 1.7$	0.36
Leucocitos, por $\mu$ L	$6.3 \pm 2.2$	$7.8 \pm 3.6$	<0.001
Linfocitos, por $\mu$ L	$1.56 \pm 2.60$	$1.37 \pm 1.81$	0.51
Recuento plaquetario	$205.1 \pm 72.6$	$202.6 \pm 75.0$	0.81
Creatinina, mg/dL	$1.04 \pm 0.51$	$1.15 \pm 0.73$	0.26
FGE, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	$81.1 \pm 28.9$	$77.3 \pm 29.7$	0.34

**Tabla 5:** continuación

	No Prolongación del QTc (n = 77)	Prolongación del QTc (n = 168)	p-Valor
Creatin fosfoquinasa, U/L	82 (50-156)	108 (63-181)	0.051
Lactato sérico, mmol/L	1.35 ± 0.59	1.55 ± 0.70	0.04
PCR, mg/dL	8.5 ± 7.7	11.6 ± 9.7	0.009
Procalcitonina, ng/mL	0.12 (0.07-0.17)	0.13 (0.08-0.25)	0.31
Lactato deshidrogenasa, U/L	293.0 ± 92.5	348.8 ± 151.2	0.01
D-dímero, ng/mL	630 (410-940)	760 (470-1240)	0.027
Troponina T de alta sensibilidad > 14 ng/L	20 (33.9)	60 (41.4)	0.34
NT-proBNP, pg/mL	145 (42-303)	246 (76-756)	0.014
Duración QTc basal, milisegundos	441.8 ± 38.5	435.38 ± 31.6	0.17
QTc basal ≥ 480 ms	8 (10.4)	20 (11.9)	0.73
Radiografía de tórax anormal	69 (90.8)	156 (92.9)	0.58
Tocilizumab	14 (18.2)	54 (32.1)	0.023
No hidroxicloroquina ni azitromicina	6 (7.8)	1 (0.6)	0.015
Solo hidroxicloroquina	2 (2.6)	1 (1.8)	
Solo azitromicina	1 (1.3)	1 (0.6)	
Hidroxicloroquina + Azitromicina	68 (88.3)	163 (97.0)	
Soporte ventilatorio	46 (59.7)	91 (54.2)	<0.001
Cánulas nasales de alto flujo	2 (2.6)	5 (3.0)	
Ventilación no invasiva	1 (1.3)	16 (9.5)	
Intubación y ventilación invasiva	1 (1.3)	37 (22.0)	
Duración más prolongada del QTc, milisegundos	440.4 ± 37.9	476.3 ± 48.9	<0.001
Duración de la hospitalización, días	10 (6-18)	17 (9-29.5)	<0.001
Muerte	5 (6.5)	25 (14.9)	0.045

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar, mediana y (rango intercuartílico) o número y (porcentaje). Lpm: latidos por minuto; Rpm: respiraciones por minuto; FiO2 basal: fracción de inspiración de oxígeno basal; PaO2: presión arterial de oxígeno.

En las Tablas 6 y 7 se muestra el tratamiento intra-hospitalario y el pronóstico. Los pacientes con QTc basal alargado recibieron de forma significativa un menor tratamiento con hidroxicloroquina + azitromicina. En relación a la mortalidad, ésta fue mucho mayor en pacientes con QTc prolongado al ingreso (41.0% vs. 8.7%,  $p < 0.001$ ), como se muestra en la Tabla 6 y en las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (Figura 14).

Los pacientes que fallecieron recibieron menor combinación de tratamiento con azitromicina e hidroxicloroquina, precisaron de más soporte respiratorio, y se observó mayor tasa de prolongación del QTc durante el ingreso así como un QTc más prolongado basal.

No se registraron episodios de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular durante la hospitalización.

**Tabla 6:** Tratamiento intrahospitalario y eventos en pacientes con y sin QTc prolongado al ingreso.

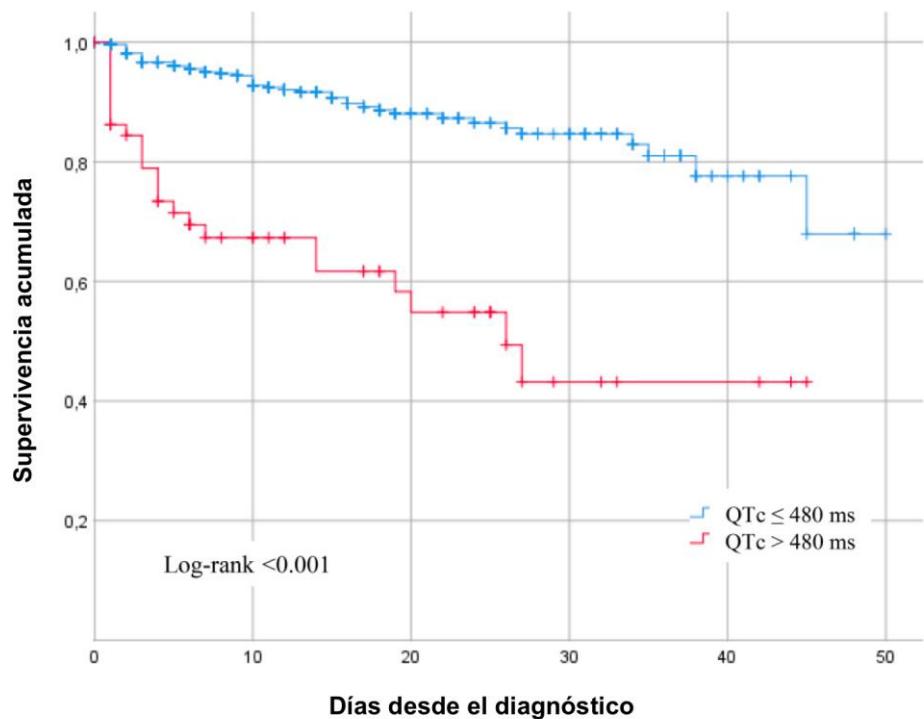
	QTc < 480 (n = 562)	QTc ≥ 480 (n = 61)	p-Valor
Tocilizumab	94 (16.7)	11 (18.0)	0.80
No hidroxicloroquina ni azitromicina	9 (1.6)	7 (11.5)	
Solo hidroxicloroquina	15 (2.7)	1 (1.6)	
Solo azitromicina	7 (1.2)	3 (4.9)	<0.001
Hidroxicloroquina + Azitromicina	531 (94.5)	50 (82.0)	
Soporte ventilatorio	337 (60.0)	40 (65.6)	
Cánulas nasales de alto flujo	9 (1.6)	1 (1.6)	
Ventilación no invasiva	27 (4.8)	3 (4.9)	0.12
Intubación y ventilación invasiva	36 (6.4)	8 (13.1)	
Prolongación del QTc durante la hospitalización	148 (68.2)	20 (71.4)	0.73
Mayor duración del QTc, milisegundos	455.8 ± 40.5	536.5 ± 47.8	<0.001
Duración de la hospitalización, días	10 (5–19)	10 (3–23)	0.68
Muerte	49 (8.7)	25 (41.0)	<0.001

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar, mediana y (rango intercuartílico) o número y (porcentaje).

**Tabla 7:** Comparación del tratamiento intra-hospitalario y los eventos entre pacientes que sobreviven o mueren durante el ingreso.

	Vivos (n = 549)	Muertos (n = 74)	p-Valor
Tocilizumab	96 (17.5)	9 (12.2)	0.25
No hidroxicloroquina ni azitromicina	9 (1.6)	7 (9.5)	
Solo hidroxicloroquina	12 (2.2)	4 (5.4)	
Solo azitromicina	6 (1.1)	4 (5.4)	<0.001
Hidroxicloroquina + Azitromicina	522 (95.1)	59 (79.7)	
Soporte ventilatorio	324 (59.0)	53 (71.6)	
Cánulas nasales de alto flujo	9 (1.6)	1 (1.4)	
Ventilación no invasiva	20 (3.6)	8 (10.8)	<0.001
Intubación y ventilación invasiva	33 (6.0)	11 (14.9)	
Prolongación del QTc durante la hospitalización	143 (66.5)	25 (83.3)	0.045
Mayor duración del QTc, milisegundos	460.3 ± 45.3	499.0 ± 58.2	<0.001
Duración de la hospitalización, días	10 (5–20)	6 (3–16)	0.007

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar, mediana y (rango intercuartílico) o número y (porcentaje).



Pacientes en riesgo

QTc ≤ 480 ms	562	289	132	74	16	0
QTc > 480 ms	61	28	16	5	2	0

**Fig. 14.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier a los 30 días en relación al QTc y durante el tiempo de desde el primer contacto médico.

Un QTc basal  $\geq 480$  ms se asoció de forma independiente con mayor mortalidad (HR 2.68 [95% IC 1.58–4.55],  $p < 0.001$ ), incluso con un resultado similar excluyendo el tratamiento del modelo (HR 2.78 [95% CI 1.66–4.66],  $p < 0.001$ ). En un análisis de sensibilidad excluyendo a pacientes que murieron durante las primeras 48 horas de ingreso (18 pacientes, un 24.3% de todos los pacientes que murieron), los resultados fueron también similares (HR 2.073 [[95% CI 1.073–4.005],  $p = 0.03$ ] (Tabla 8).

**Tabla 8:** Hazard ratios (HR) de mortalidad a los 30 días para un QTc basal  $\geq 480$  ms ajustado por potenciales factores de confusión.

	<b>HR Univariado (95%CI)</b>	<b>HR Ajustado (95% CI)*</b>
Edad (por cada año)	1.01 (1.08–1.12), $p < 0.001$	1.08 (1.06–1.11), $p < 0.001$
QTc basal $\geq 480$ ms	4.87 (2.98–7.96), $p < 0.001$	2.68 (1.58–4.55), $p < 0.001$
Enfermedad renal crónica	6.07 (3.70–10.05), $p < 0.001$	2.62 (1.55–4.46), $p < 0.001$
Tratamiento con hidroxicloroquina y azitromicina	0.12 (0.05–0.26), $p < 0.001$	0.31 (0.13–0.72), $p = 0.007$
Cardiopatía isquémica crónica	3.60 (2.13–6.09), $p < 0.001$	-
Fibrilación auricular o flutter	3.04 (1.74–5.30), $p < 0.001$	-
Insuficiencia cardiaca	5.43 (3.05–9.66), $p < 0.001$	-
Cualquier factor de riesgo cardiovascular	7.09 (2.58–19.45), $p < 0.001$	-

Modelo ajustado por edad, QTc basal  $> 480$  ms, enfermedad renal crónica, tratamiento con azitromicina e hidroxicloroquina, enfermedad crónica isquémica, fibrilación o flutter auricular, insuficiencia cardiaca y presencia de algún factor de riesgo cardiovascular.

Cuando se realizó un análisis por sexo, la presencia de un QTc  $\geq 480$  ms se asoció con una mayor mortalidad en ambos sexos. En las mujeres, la mortalidad fue del 56.7% (17/30) en aquellas en las que el QTc era  $\geq 480$  ms en comparación con el 8.4% (20/237) en las que no presentaban un QTc prolongado,  $p < 0.001$ . Se vieron resultados similares en hombres donde la mortalidad fue del 25.8% (8/31) en el grupo del intervalo QTc prolongado vs. 8.9% (29/325) en el grupo con QTc no prolongado,  $p = 0.003$ . Este análisis asoció de forma independiente la prolongación del QTc con mayor muerte en mujeres (HR univariado 8.53 [95% CI 4.45–16.36],  $p < 0.001$ ; HR multivariado 4.04 [95% CI 1.98–8.27],  $p < 0.001$ ), mientras que hubo una fuerte tendencia en la misma dirección en los hombres sin alcanzar la significación estadística (HR univariado 2.27 [95% CI 0.99–5.23],  $p = 0.053$ ).

Las características basales, el pronóstico y la presentación de los pacientes sin un ECG basal se resumen en la Tabla 9. En resumen, los pacientes sin ECG inicial fueron más jóvenes y con menos factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades. La presentación clínica fue menos severa y un 24% no fueron tratados con hidroxicloroquina o azitromicina. La tasa de mortalidad fue similar a aquellos con un ECG basal (10.8 vs. 11.9,  $p = 0.66$ ).

**Tabla 9:** Comparación de características basales, presentación clínica, tratamiento y eventos entre pacientes con y sin ECG basal.

	ECG basal (n = 623)	Sin ECG basal (n = 249)	p-Valor
Mujeres	267 (42.9)	119 (47.8)	0.19
Edad, años	64.2 ± 17.0	57.3 ± 19.6	<0.001
Diabetes	118 (18.9)	55 (22.19)	0.29
Hipertensión	290 (46.5)	93 (37.3)	0.013
Dislipemia	69 (27.7)	212 (34.0)	0.07
Cualquier factor de riesgo cardiovascular	415 (66.6)	150 (60.2)	0.08
Obesidad	112 (22.4)	46 (21.8)	0.86
Cardiopatía isquémica crónica	51 (8.2)	9 (3.6)	0.016
Fibrilación auricular o flutter	52 (8.3)	18 (7.2)	0.58
Insuficiencia cardiaca	33 (5.3)	10 (4.0)	0.43
Enfermedad valvular moderada o severa	23 (3.7)	6 (2.4)	0.34
EPOC	52 (8.3)	14 (5.6)	0.17
Historia de cáncer	78 (12.5)	33 (13.3)	0.77
ERC	57 (9.1)	18 (7.2)	0.36
Enfermedad Vascular Periférica	27 (4.3)	7 (2.8)	0.29
Ictus	35 (5.6)	16 (6.4)	0.65
Presión arterial sistólica, mmHg	128.5 ± 19.5	129.1 ± 19.4	0.68
Presión arterial diastólica, mmHg	76.9 ± 13.7	76.5 ± 13.5	0.72
Frecuencia cardíaca, bpm	90.9 ± 18.4	89.4 ± 16.4	0.27
Frecuencia respiratoria, rpm	24.6 ± 7.1	22.4 ± 8.2	0.011
Saturación de oxígeno, %	95.1 ± 4.4	93.8 ± 6.1	0.13
FiO2 basal, %	26.6 ± 17.2	24.9 ± 8.2	0.42
PaO2/FiO2 < 300, n (%)	210 (44.6)	41 (41.4)	0.56
Hemoglobina, g/dL	13.5 ± 1.7	13.4 ± 1.8	0.34
Leucocitos, por µL	7.23 ± 3.7	6.31 ± 2.8	0.001
Linfocitos, por µL	1.44 ± 2.26	1.48 ± 1.18	0.71
Recuento plaquetario	210.4 ± 81.8	220.5 ± 86.5	0.13
Creatinina, mg/dL	1.08 ± 0.72	0.95 ± 0.46	0.002
FGE, mL/min/1.73m2	80.7 ± 30.3	88.3 ± 32.4	0.003
Creatin fosfoquinasa, U/L	93 (57–175)	78 (50–151)	0.079
Lactato sérico, mmol/L	1.3 (1.03–1.67)	1.25 (0.93–1.6)	0.16
PCR, mg/dL	7.3 (3.1–14.1)	4.0 (1.5–9.3)	<0.001
Procalcitonina, ng/mL	0.12 (0.08–0.24)	0.09 (0.05–0.20)	<0.001
Lactato deshidrogenasa, U/L	315.9 ± 135.1	295.6 ± 160.6	0.15
D-dímero, ng/mL	690 (440–1190)	610 (370–910)	0.004
Troponina T de alta sensibilidad > 14 ng/L	184 (35.7)	41 (30.4)	0.25
NT-proBNP, pg/mL	180 (48–540)	97 (25–346)	0.013
Tocilizumab	105 (16.9)	14 (5.6)	<0.001
No hidroxicloroquina ni azitromicina	16 (2.6)	60 (24.1)	
Solo hidroxicloroquina	16 (2.6)	11 (4.4)	
Solo azitromicina	10 (1.6)	11 (4.4)	
Hidroxicloroquina + Azitromicina	581 (93.3)	167 (67.1)	
Soporte ventilatorio	377 (60.5)	78 (31.3)	
Cáñulas nasales de alto flujo	10 (1.6)	3 (1.2)	
Ventilación no invasiva	28 (4.5)	4 (1.6)	
Intubación y ventilación invasiva	44 (7.1)	11 (4.4)	
Duración de la hospitalización, días	10 (5-19)	8 (1-17)	<0.001
Muerte	74 (11.9)	27 (10.8)	0.66

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar, mediana y (rango intercuartílico) o número y (porcentaje). Rpm: respiraciones por minuto; FiO2 basal: fracción de inspiración de oxígeno basal; PaO2: presión arterial de oxígeno.

## ¿Podría la infección aguda por SARS-CoV-2 alargar el intervalo QTc basal y afectar al pronóstico de la enfermedad a corto plazo?

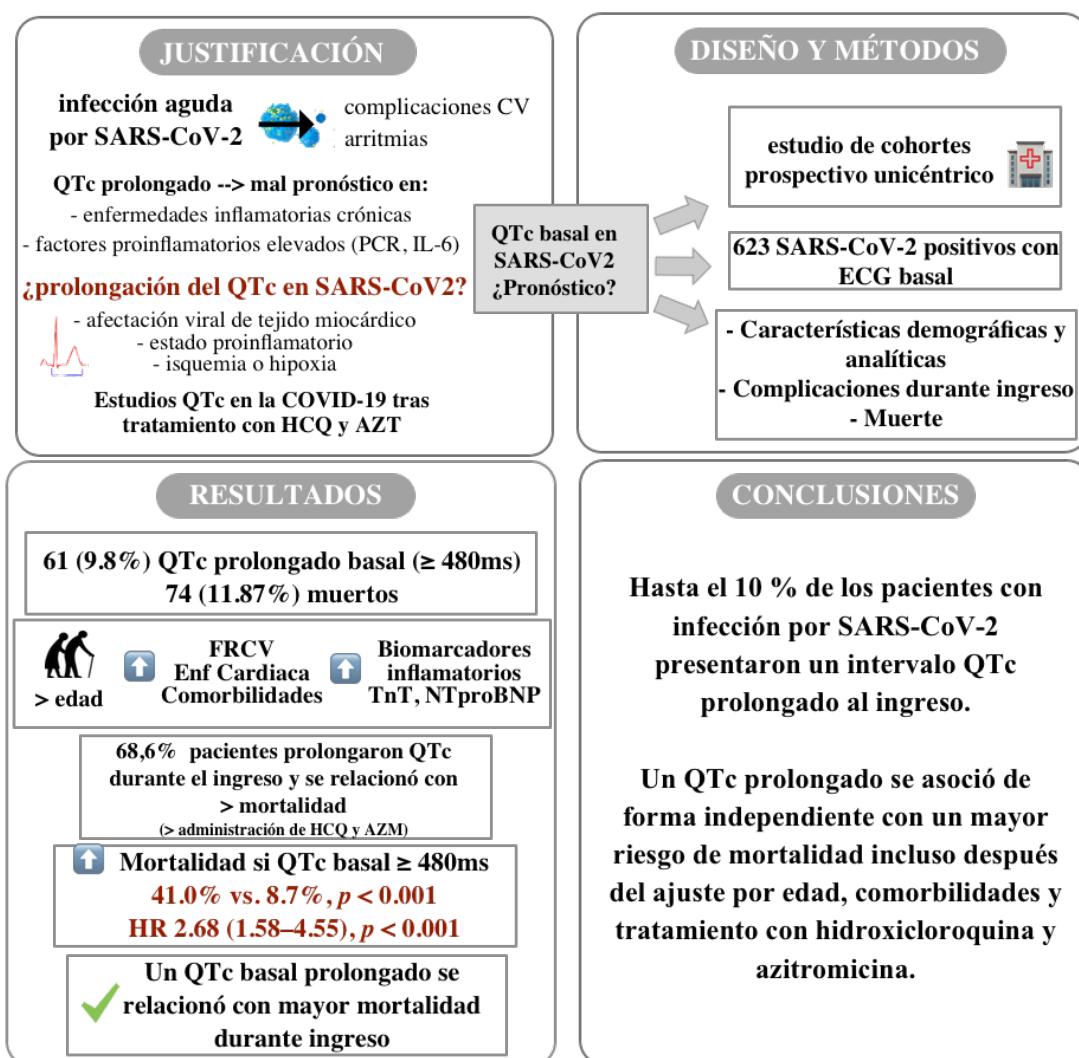


Fig. 15. Resumen gráfico del Primer Trabajo

En el segundo trabajo, se realizó un seguimiento clínico durante una media de  $12.90 \pm 1.68$  meses de 523 pacientes con ECG basal tras su hospitalización inicial por SARS-CoV-2.

Las características iniciales según el QTc basal fueron similares a las características basales de la muestra total de 523 pacientes (Tabla 10). Los pacientes dados de alta vivos con QTc prolongado basal eran de mayor edad y presentaban más factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiaca (arritmias, enfermedad coronaria y valvulopatía moderada o severa) y comorbilidades (ictus previo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal crónica). Además, al ingreso se observaban niveles más altos de proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, procalcitonina y NT-proBNP además de una tasa de filtración glomerular estimada más baja.

**Tabla 10:** Comparación de características basales entre los pacientes supervivientes a la hospitalización por la COVID-19 con y sin QTc prolongado al ingreso.

	<b>Todos los pacientes (n = 523)</b>	<b>QTc basal &lt;480ms (n = 492)</b>	<b>QTc basal ≥ 480ms (n = 31)</b>	<b>p-Valor</b>
Edad, años	62.0 (50.0; 75.0)	62.0 (50.0; 74.0)	75.0 (62.5; 82.0)	0.002
Sexo (mujer)	219 (41.9%)	209 (42.5%)	10 (32.3%)	0.352
Diabetes	86 (16.4%)	74 (15.0%)	12 (38.71%)	0.001
Hipertensión	225 (43.0%)	202 (41.1%)	23 (74.2%)	0.001
Dislipemia	165 (31.5%)	150 (30.5%)	15 (48.4%)	0.060
Obesidad	89 (21.3%)	81 (20.8%)	8 (28.6%)	0.462
Fumador activo	14 (2.7%)	12 (2.4%)	2 (6.5%)	0.026
Factores de riesgo cardiovascular	345 (70.7%)	320 (69.9%)	25 (83.3%)	0.173
Cardiopatía isquémica crónica	31 (5.9%)	24 (4.9%)	7 (22.6%)	0.001
FEVI (%)	62.0 (58.0; 65.0)	62.0 (58.0; 65.0)	61.0 (56.0; 63.5)	0.584
Fibrilación auricular o flutter	33 (6.3%)	24 (4.9%)	9 (29.0%)	<0.001
Insuficiencia cardíaca	17 (3.3%)	14 (2.9%)	3 (9.7%)	0.073
Enfermedad valvular moderada o severa	13 (2.5%)	10 (2.0%)	3 (9.7%)	0.036
Ictus	22 (4.2%)	16 (3.3%)	6 (19.4%)	0.001
EPOC	35 (6.7%)	30 (6.1%)	5 (16.1%)	0.048
ERC	30 (5.7%)	25 (5.1%)	5 (16.1%)	0.026
Historia de cáncer	60 (11.5%)	54 (11%)	6 (19.4%)	0.151
Hemoglobina, g/dL	13.8 (12.7; 14.7)	13.8 (12.7; 14.7)	13.7 (12.4; 14.6)	0.462
Linfocitos, por $\mu$ L	1.07 (0.77; 1.45)	1.07 (0.77; 1.42)	1.19 (0.78; 1.71)	0.354
Creatinina, mg/dL	0.90 (0.71; 1.08)	0.89 (0.71; 1.08)	0.96 (0.78; 1.45)	0.048
FGE, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	85.7 (67.6; 102)	86.3 (68.9; 103)	76.9 (50.4; 97.5)	0.033
Lactato sérico, mmol/L	1.29 (1.02; 1.60)	1.28 (1.02; 1.59)	1.58 (1.14; 1.83)	0.027
PCR, mg/dL	6.50 (2.80; 12.6)	6.30 (2.80; 12.4)	9.30 (5.95; 17.6)	0.038
Procalcitonina, ng/mL	0.11 (0.07; 0.19)	0.11 (0.07; 0.18)	0.17 (0.10; 0.31)	0.038
Lactato deshidrogenasa, U/L	280 (228; 359)	279 (225; 358)	310 (245; 400)	0.112
D-dímero, ng/mL	640 (420; 1035)	630 (420; 990)	810 (525; 1442)	0.054
NT-proBNP, pg/mL	132 (39.9; 348)	120 (37.1; 317)	467 (290; 2410)	<0.001

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar, mediana y (rango intercuartílico) o número y (porcentaje). FEVI: fracción de eyeción del ventrículo izquierdo.

## **6.2. Impacto clínico a largo-plazo del intervalo QTc prolongado en supervivientes de la COVID-19**

En los supervivientes de la COVID-19, se observó el evento compuesto al año de seguimiento (mortalidad, reingreso hospitalario o nueva arritmia) en un 10%, principalmente debido a reingresos de etiología no cardíaca (9.74%). La tasa de mortalidad fue del 0.95% y sólo dos pacientes (0.48%) presentaron fibrilación auricular de primo-diagnóstico.

Como se muestra en la tabla 11, los pacientes que presentaron el evento compuesto al año presentaban una mayor edad y más factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiaca (fibrilación auricular, cardiopatía isquémica) y comorbilidades (enfermedad renal crónica, antecedente de cáncer). Se observaron niveles más altos de dímero D y NT-proBNP, pero no se observaron diferencias en los parámetros inflamatorios como la PCR, lactato o procalcitonina.

Asimismo, no se estableció relación significativa al año entre un QTc prolongado (ni basal ni de seguimiento) y el evento compuesto (Tablas 11-12 y Figura 16A-B). En este sentido, aunque la fibrilación auricular de primo-diagnóstico se observó con más frecuencia en pacientes que al seguimiento tenían un QTc prolongado de nueva aparición (16.7% frente a 0.24%,  $p = 0.028$ ), no se mantuvo significativa en el análisis multivariado (Tabla 13).

**Tabla 11:** Comparación de características basales clínicas, analíticas y ECG entre los pacientes supervivientes a la hospitalización por la COVID-19 con y sin el evento compuesto al año tras el alta hospitalaria.

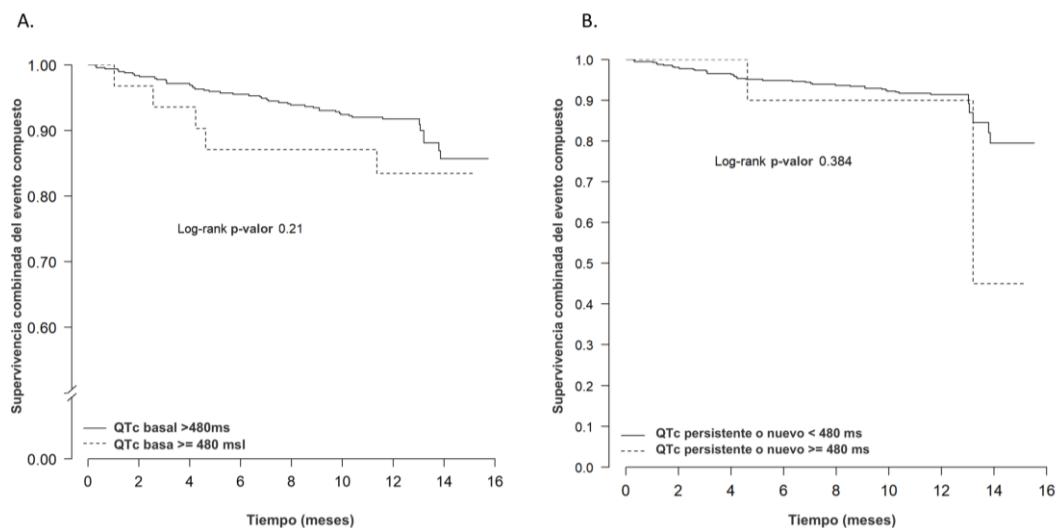
	<b>Todos los pacientes (n = 523)</b>	<b>Con el evento compuesto (n = 51)</b>	<b>Sin el evento compuesto (n = 472)</b>	<b>p-Valor</b>
Edad, años	62.0 (50.0; 75.0)	75.0 (69.5; 82.5)	61.0 (50.0; 73.0)	<0.001
Sexo (mujer)	219 (41.9%)	21 (39.2%)	198 (42.2%)	0.798
Diabetes	86 (16.4%)	18 (35.3%)	68 (14.4%)	<0.001
Hipertensión	225 (43.0%)	33 (64.7%)	192 (40.7%)	0.002
Dislipemia	165 (31.5%)	23 (45.1%)	142 (30.1%)	0.042
Obesidad	89 (21.3%)	8 (21.1%)	81 (21.3%)	1.00
Fumador activo	14 (2.7%)	2 (3.9%)	12 (2.5%)	0.151
Factores de riesgo cardiovascular	345 (70.7%)	40 (81.6%)	305 (69.5%)	0.108
Cardiopatía isquémica crónica	31 (5.9%)	10 (19.6%)	21 (4.5%)	<0.001
FEVI (%)	62.0 (58.0; 65.0)	60.0 (55.0; 65.0)	62.0 (58.8; 65.0)	0.446
Fibrilación auricular o flutter	33 (6.3%)	8 (15.7%)	25 (5.3%)	0.010
Insuficiencia cardiaca	17 (3.3%)	2 (3.9%)	15 (3.18%)	0.677
Enfermedad valvular moderada o severa	13 (2.5%)	2 (3.9%)	11 (2.3%)	0.367
Ictus	22 (4.2%)	4 (7.8%)	18 (3.8%)	0.257
EPOC	35 (6.7%)	6 (11.8%)	29 (6.1%)	0.137
ERC	30 (5.7%)	7 (13.7%)	23 (4.9%)	0.019
Historia de cáncer	60 (11.5%)	19 (37.3%)	41 (8.7%)	<0.001
Hemoglobina, g/dL	13.8 (12.7; 14.7)	13.2 (11.8; 14.3)	13.8 (12.8; 14.7)	0.015
Linfocitos, por $\mu$ L	1.07 (0.77; 1.45)	0.88 (0.64; 1.56)	1.09 (0.79; 1.45)	0.153
Creatinina, mg/dL	0.90 (0.71; 1.08)	1.01 (0.68; 1.21)	0.89 (0.71; 1.07)	0.261
FGE, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	85.7 (67.6; 102)	72.2 (57.9; 98.9)	86.7 (69.3; 103)	0.049
Lactato sérico, mmol/L	1.29 (1.02; 1.60)	1.41 (1.10; 1.85)	1.28 (1.02; 1.59)	0.154
PCR, mg/dL	6.50 (2.80; 12.6)	7.20 (4.20; 12.8)	6.20 (2.80; 12.5)	0.207
Procalcitonina, ng/mL	0.11 (0.07; 0.19)	0.10 (0.07; 0.24)	0.11 (0.07; 0.19)	0.885
Lactato deshidrogenasa, U/L	280 (228; 359)	279 (224; 365)	280 (230; 359)	0.880
D-dímero, ng/mL	640 (420; 1035)	885 (638; 1572)	610 (410; 980)	0.001
NT-proBNP, pg/mL	132 (39.9; 348)	317 (185; 553)	114 (36.1; 325)	<0.001
<b>Características del ECG</b>				
QTc basal $\geq$ 480 ms	31 (5.9%)	5 (9.8%)	26 (5.5%)	0.212
QTc a los 7 meses $\geq$ 480 ms	10 (2.4%)	2 (4.8%)	8 (2.1%)	0.262

Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar, mediana y (rango intercuartílico) o número y (porcentaje). FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**Tabla 12:** Eventos adversos al año del alta hospitalaria en supervivientes de la COVID-19 con y sin QTc prolongado en el ECG de control a los 7 meses.

	<b>Todos los pacientes (n = 421)</b>	<b>QTc a los 7 meses &lt;480 ms (n = 415)</b>	<b>Nuevo QTc alargado a los 7 meses ≥ 480ms (n = 6)</b>	<b>p-Valor</b>
Evento combinado “Mortalidad, Reingreso Hospitalario y Nueva Arritmia”	42 (10%)	41 (9.88%)	1 (16.7%)	0.470
Mortalidad	4 (0.95%)	3 (0.72%)	1 (16.7%)	0.056
Reingreso Hospitalario	41 (9.74%)	40 (9.64%)	1 (16.7%)	0.461
Nueva arritmia	2 (0.48%)	1 (0.24%)	1 (16.7%)	0.028
	<b>Todos los pacientes (n = 421)</b>	<b>QTc a los 7 meses &lt; 480 ms (n = 411)</b>	<b>QTc prolongado persistente o nuevo a los 7 meses ≥ 480 ms (n = 10)</b>	<b>p-Valor</b>
Evento combinado “Mortalidad, Reingreso Hospitalario y Nueva Arritmia”	42 (10%)	40 (9.7%)	2 (20%)	0.262
Mortalidad	4 (0.95%)	3 (0.73%)	1 (10%)	0.092
Reingreso Hospitalario	41 (9.74%)	39 (9.49%)	2 (20%)	0.253
Nueva arritmia	2 (0.48%)	1 (0.24%)	1 (10%)	0.047

Los resultados se expresan como número y (porcentaje).



**Fig. 16A-B.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el objetivo final compuesto (muerte o reingreso hospitalario o nueva arritmia) en 421 supervivientes de COVID-19 según la presencia o ausencia de QTc persistente o nuevo prolongado (A) o QTc persistente o nuevo prolongado a los 7 meses (B).

Los predictores independientes del evento compuesto se muestran en la Tabla 13. La edad, la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica crónica y el antecedente de cáncer se asociaron de forma independiente con el evento compuesto al año, mientras que prolongación del intervalo QT no mostró ser un predictor independiente (HR 0.86 (95% IC 0.231-3.203),  $p < 0.822$ ).

**Tabla 13:** Predictores independientes del evento compuesto (muerte, reingreso hospitalario por cualquier causa, nueva arritmia), al año tras el alta hospitalaria.

	HR	95% IC	p-Valor
QTc basal	0.86	(0.231; 3.203)	0.822
Edad, años	1.07	(1.035; 1.107)	<0.001
Diabetes mellitus	2.937	(1.31; 6.584)	0.009
Cardiopatía isquémica crónica	2.672	(1.002; 7.122)	0.049
Historia de cáncer	2.68	(1.236; 5.808)	0.013

Los resultados se expresan como HR, hazart ratio; ICI, intervalo de confianza.

### 6.3. Historia natural del intervalo QT y factores asociados con un QTc prolongado en el seguimiento

Aunque el protocolo inicial indicaba que se tendría que realizar el seguimiento electrocardiográfico a los 6 meses tras la hospitalización inicial, debido a las nuevas olas de la COVID-19 y su impacto en las visitas presenciales, la realización del ECG de seguimiento fue compleja logísticamente. Por lo tanto, la media entre el alta y el ECG de seguimiento fue de  $7.9 \pm 2.2$  meses.

El subgrupo de 421 pacientes con ECG de control fue incluido en este análisis. En este grupo, 25 (5.9%) presentaban un intervalo QTc basal prolongado. En la mayoría (84%) de los supervivientes con QTc alargado basal se normalizó en el seguimiento. Sólo el 2.4% (10 pacientes) presentaron un QTc prolongado en el ECG de control. Del total de QTc prolongados en el seguimiento: 6 (1.43%) de ellos se consideraron *de novo* (QTc basal normal y QTc prolongado en el seguimiento) y 4 persistentes (QTc prolongado en ECG basal que persiste prolongado), es decir, un 16% de los 25 QTc prolongados iniciales, y un 1% del total de QTc alargados en el seguimiento (Tabla 14).

**Tabla 14:** Análisis del intervalo QTc al ingreso hospitalario y a los 7 meses en los supervivientes al ingreso por la COVID-19.

Características del QT	QTc basal ( <i>n</i> = 523)	QTc a los 7 meses ( <i>n</i> = 421)	<i>p</i> -Valor
Media QTc (ms)	432.63 ± 27.67	409.24 ± 29.20	<0.001
QTc ≥ 480 ms	31 (6.3%)	10 (2.4%)	0.007
Evolución del QT	QTc a los 7 meses <480ms	QTc a los 7 meses ≥ 480ms	Total
QTc basal <480ms	390 (92.6%)	6 (1.43%)	396
QT basal ≥ 480ms	21 (5%)	4 (1%)	25
<b>Total</b>	<b>411 (97.6%)</b>	<b>10 (2.4%)</b>	<b>421</b>

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar y como número y (porcentaje).

La Tabla 15 describe las características basales, analíticas y el tratamiento de los pacientes con prolongación del intervalo QTc durante el seguimiento. Éstos eran mayores, con más tasa de obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular, además de más comorbilidades (cardiopatía isquémica crónica, FA/flutter, EPOC e historia de cáncer). No hubo diferencias significativas en los parámetros analíticos de control a los 6 meses entre los dos grupos, y tampoco en el tratamiento ambulatorio con efecto conocido sobre el QTc.

**Tabla 15:** Comparación de las características demográficas, analíticas y tratamientos entre los supervivientes de la COVID-19 con y sin QTc prolongado a los 7 meses de seguimiento.

	<b>Todos los pacientes (n = 421)</b>	<b>QTc 7m &lt;480ms (n = 411)</b>	<b>QTc 7m ≥ 480ms (n = 10)</b>	<b>p-Valor</b>
<b>Características clínicas</b>				
Edad, años	63.0 (51.0;74.0)	62.0 (51.0;74.0)	74.5 (67.2;75.8)	0.034
Sexo (mujer)	176 (41.8%)	174 (42.3%)	2 (20.0%)	0.204
Diabetes	67 (15.9%)	66 (16.1%)	1 (10.0%)	1.000
Hipertensión	174 (41.3%)	167 (40.6%)	7 (70.0%)	0.100
Dislipemia	137 (32.5%)	133 (32.4%)	4 (40.0%)	0.734
Obesidad	68 (20.1%)	63 (19.1%)	5 (50.0%)	0.031
Fumador activo	13 (3.09%)	13 (3.16%)	0 (0.00%)	0.446
Factores de riesgo cardiovascular	276 (70.2%)	266 (69.5%)	10 (100%)	0.037
Cardiopatía isquémica crónica	26 (6.18%)	23 (5.60%)	3 (30.0%)	0.019
FEVI (%)	61.0 (56.8;65.0)	61.0 (57.0;65.0)	59.0 (54.5;62.0)	0.547
Fibrilación auricular o flutter	29 (6.89%)	26 (6.33%)	3 (30.0%)	0.025
Insuficiencia cardiaca	13 (3.09%)	13 (3.16%)	0 (0.00%)	1.000
Enfermedad valvular moderada o severa	12 (2.85%)	12 (2.92%)	0 (0.00%)	1.000
Ictus	16 (3.80%)	16 (3.89%)	0 (0.00%)	1.000
EPOC	29 (6.89%)	26 (6.33%)	3 (30.0%)	0.025
ERC	24 (5.70%)	22 (5.35%)	2 (20.0%)	0.116
Historia de cáncer	50 (11.9%)	46 (11.2%)	4 (40.0%)	0.022
<b>Tratamiento a los 7 meses de seguimiento</b>	145 (34.4%)	139 (33.8%)	6 (60.0%)	0.100
Beta-Bloqueantes	64 (15.2%)	60 (14.6%)	4 (40.0%)	0.050
Amiodarona	5 (1.19%)	4 (0.97%)	1 (10.0%)	0.114
Antiarrítmicos de clase IC	5 (1.19%)	5 (1.22%)	0 (0.00%)	1.000
Fármacos Psiquiátricos	98 (23.3%)	95 (23.1%)	3 (30.0%)	0.704
<b>Características analíticas</b>				
Hemoglobina, g/dL	13.4 ± 1.39	13.4 ± 1.38	13.6 ± 1.87	0.834
Linfocitos, per $\mu$ L	2020 (1700;2515)	2040 (1710;2490)	1980 (1605;2535)	0.838
Creatinina, mg/dL	0.96 (0.80;1.14)	0.95 (0.79;1.14)	1.10 (0.93;1.28)	0.195
FGE, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	76.0 (22.3)	76.3 (22.2)	68.6 (25.4)	0.495
PCR, mg/dL	0.16 (0.10;0.35)	0.16 (0.10;0.36)	0.14 (0.12;0.25)	0.805
D-dímero, ng/mL	310 (190;448)	320 (190;450)	220 (190;300)	0.461
NT-proBNP, pg/mL	107 (46.6;171)	104 (45.9;163)	199 (112;838)	0.084

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar, mediana y (rango intercuartílico) o número y (porcentaje). FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Se realizó un análisis multivariado para definir los predictores independientes de prolongación del QTc en el seguimiento que se muestran en la Tabla 16.

**Tabla 16:** Predictores independientes de QT prolongado en el seguimiento.

QTc prolongado en el seguimiento	OR	95% IC	p-Valor
Obesidad	7.955	(1.836; 40.057)	<b>0.007</b>
Cardiopatía isquémica crónica	7.295	(1.268; 36.166)	<b>0.016</b>
EPOC	8.004	(1.395; 40.02)	<b>0.012</b>
Historia de cáncer	5.369	(1.21; 22.369)	<b>0.02</b>

Los resultados se expresan como OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza.

## ¿Podría un QTc prolongado basal afectar en el pronóstico a largo plazo de los supervivientes de la COVID-19?

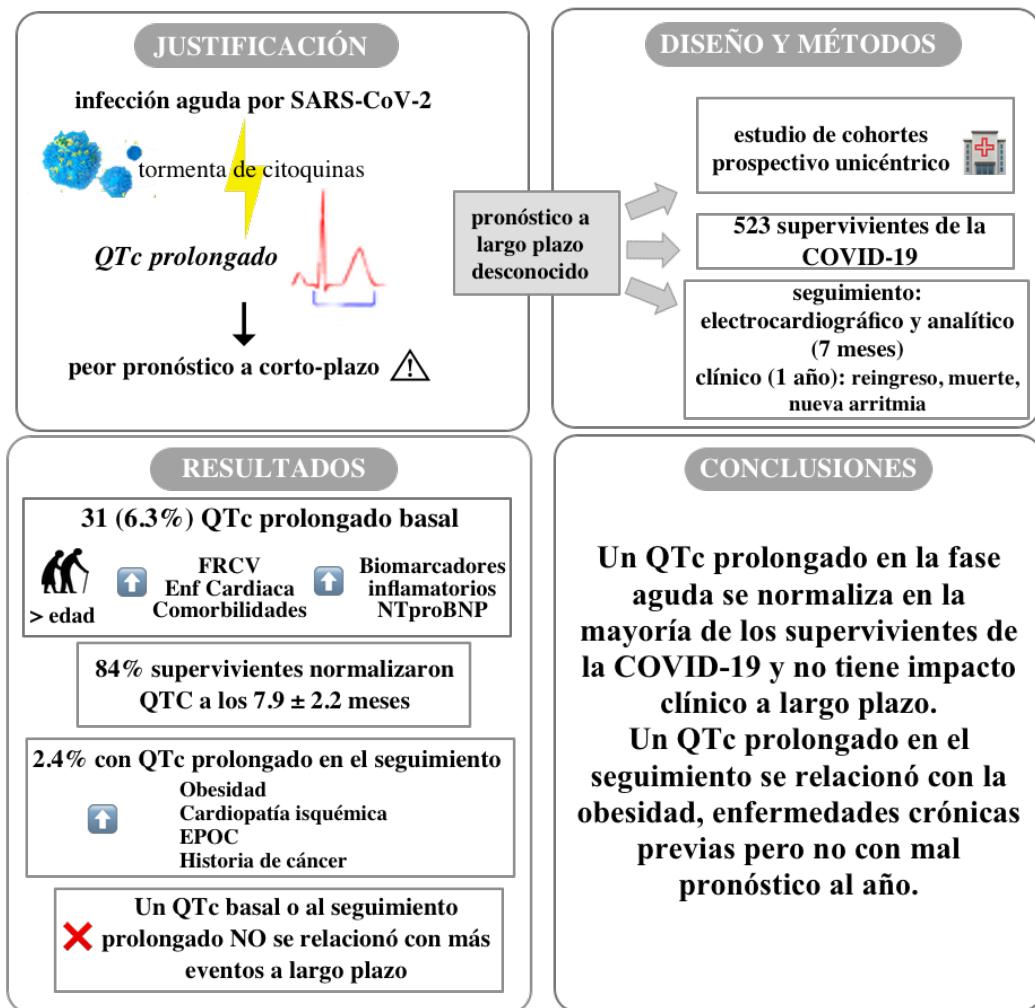
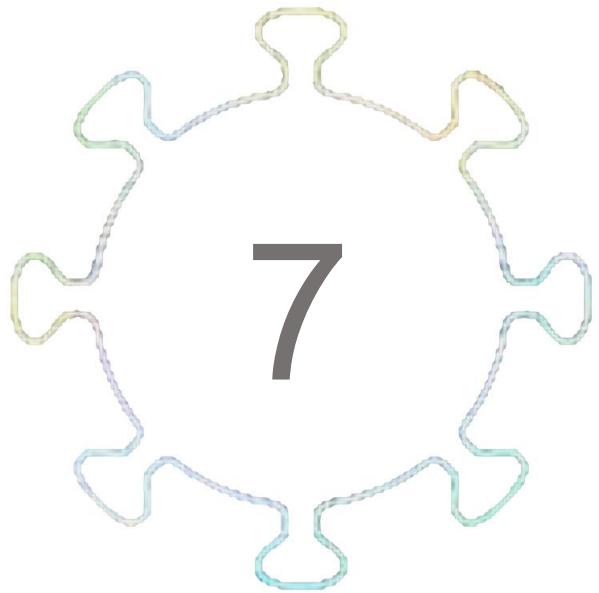


Fig. 17. Resumen gráfico del Segundo Trabajo







# **RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN**



## RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

Esta tesis doctoral se fundamenta en dos publicaciones a partir de las cuales se ha pretendido dar respuesta a las hipótesis planteadas inicialmente en relación al intervalo QTc en la infección aguda por SARS-CoV-2.

En nuestro primer estudio, analizamos 623 pacientes infectados por SARS-CoV-2 con electrocardiograma basal, observando la presencia de un intervalo QTc prolongado al ingreso ( $\geq 480$  ms) en casi el 10% de los pacientes. El hecho de tener un QTc prolongado en el electrocardiograma inicial se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad. 81 pacientes murieron antes del alta hospitalaria. Un total de 523 pacientes fueron seguidos tras el alta durante 12 meses, y en 421 de los mismos se pudo realizar un control electrocardiográfico durante el seguimiento. Nuestros resultados mostraron que un QTc prolongado al ingreso no tenía un impacto clínico en el seguimiento a largo plazo de los pacientes que sobrevivían a la hospitalización. Éste se normalizaba en la mayoría de los pacientes en el ECG de control a los 7 meses. Algunos pacientes mostraban un QTc prolongado de nueva aparición en el seguimiento, pero éste no se asociaba con marcadores inflamatorios o mayor mortalidad o reingreso durante el seguimiento. Los pacientes con un QTc prolongado en el ECG de control sí que presentaron una tasa de fibrilación auricular mayor en el seguimiento. La presencia de obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria previa y la historia de cáncer se relacionaron de forma independiente con un QTc prolongado en el seguimiento.

En vista de estos hallazgos, la discusión de los resultados se ha dividido en diferentes subapartados donde profundizaremos en nuestras conclusiones y las relacionaremos con la evidencia científica disponible en el momento actual.

## 9.1. QTc en fase aguda de la infección por SARS-CoV-2 y potencial arritmogénico

Como se ha explicado previamente, la prolongación del intervalo QTc ocurre cuando una proporción significativa de células en el miocardio ventricular experimenta una reducción de las corrientes de repolarización hacia el exterior o un aumento de las corrientes hacia el interior, creando una prolongación del potencial de acción (103). Esta condición se caracteriza tanto por la prolongación del intervalo QTc, como por anomalías de la onda T. La forma congénita del síndrome de QTc largo es poco común. Sin embargo, la prolongación QTc adquirida es mucho más común y está relacionada con diferentes afecciones, como artritis reumatoide, neumonía o sepsis, especialmente en pacientes enfermos y hospitalizados.

En el primer estudio, observamos que la presencia de un intervalo QTc prolongado al ingreso por SARS-CoV-2 ocurría en casi el 10% de los pacientes. A pesar de que éstos presentaban más comorbilidades y peor perfil clínico al momento del ingreso, el hecho de tener un QTc prolongado en el electrocardiograma inicial se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad. El intervalo QTc basal medio en nuestro primer trabajo fue de  $437.0 \pm 34.5$  ms. En varios estudios realizados sobre la infección por SARS-CoV-2 se informó de intervalos QTc basales similares, con valores medios que oscilaban entre 415 y 455 ms (99–102,104).

En relación al QTc prolongado, existen diferentes definiciones en la literatura. Elegimos el valor de corte  $\geq 480$  ms siguiendo las directrices de la ESC (48) que no diferencia los valores entre hombres y mujeres. Aunque la prevalencia de QTc  $\geq 480$  ms fue del 9,8%, la prevalencia de QTc muy prolongado (QTc  $> 500$  ms), que se ha relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar arritmias tipo Torsades de Pointes (105–107), fue muy baja, afectando sólo al 3.2% de los pacientes de forma similar a otros estudios (92). Por tanto, el uso de este punto de corte tan restrictivo ( $>500$  ms) como herramienta de detección de QTc prolongado habría tenido un valor clínico limitado.

En el momento de la realización de nuestro primer estudio, la mayoría de los trabajos publicados habían versado sobre el intervalo QTc y el riesgo de arritmias, especialmente en el contexto del tratamiento con hidroxicloroquina, fármaco ampliamente usado en pacientes infectados por SARS-CoV-2 al inicio de la pandemia. Se observó una asociación de este tratamiento (con o sin azitromicina) con una prolongación del intervalo QT entre el 2.8 al 18.9% de los pacientes (99,100,104,108,109). Sin embargo, estos resultados dependieron de la definición de prolongación del intervalo QT utilizada y de la dosis de hidroxicloroquina. Curiosamente, dichos estudios mostraron un riesgo de arritmias ventriculares muy bajo y, de acuerdo con nuestros resultados, en varios de ellos no se observó ningún episodio de Torsade de Pointes o muerte por causa arrítmica (99,100,104,109,110). La hidroxicloroquina también se ha asociado con una prolongación del intervalo QTc en estudios de enfermedades reumatólogicas, pero sin ello implicar un aumento de la mortalidad (111). Por este riesgo potencial de arritmias malignas en contexto de fármacos durante la infección por SARS-CoV-2, diferentes revisiones, estudios y guías fueron publicadas con objetivo de aportar evidencia e indicaciones para disminuir el riesgo proarrítmico de los pacientes y optimizar los recursos hospitalarios. Para ello se recomendaban diferentes estrategias: parar medicaciones innecesarias que también causaran una prolongación del intervalo QTc; identificar pacientes ambulatorios con bajo riesgo arrítmico y que no necesitaran monitorización estrecha; y estrechar la vigilancia en aquellos pacientes hospitalizados o con alto riesgo arrítmico. Además, la presencia de un QTc prolongado basal obligaba a optimizar los niveles de electrolitos y una vigilancia activa. Sólo valores marcadamente largos del QTc obligaban a interrumpir las terapias (112,113). Por lo tanto, y en vista de los datos disponibles, si este tratamiento hubiera mostrado en ensayos aleatorizados mejorar la supervivencia en la infección por SARS-CoV-2, el miedo a las arritmias malignas no debería ser un impedimento para su uso con un control adecuado del intervalo QT.

Con todo esto, es importante señalar que, en nuestro estudio, tanto en la fase aguda como en el seguimiento, se registró medicación potencial con un efecto conocido sobre el intervalo QT. En la fase aguda, solo se incluyeron pacientes a los que se les tomó un ECG dentro de las primeras 48 horas posteriores al

diagnóstico de COVID-19 confirmado por laboratorio y antes de la administración de cualquier medicamento con efecto conocido en el intervalo QT, dado que en este momento los pacientes eran tratados con azitromicina e hidroxicloroquina de manera general. Se relacionó un alargamiento del intervalo QTc con una mayor mortalidad durante el ingreso en el análisis multivariado, probablemente mostrando un cuadro de mayor gravedad en dichos pacientes, además de relacionarse con mayor tratamiento con azitromicina e hidroxicloroquina. En el seguimiento, tal y como se reportó en resultados, no encontramos ninguna relación significativa entre el tratamiento del paciente y el QTc prolongado en el ECG de control.

## 9.2. QTc prolongado como marcador de riesgo

No obstante, el interés por el valor pronóstico del intervalo QTc va más allá de su potencial interacción con el tratamiento. El electrocardiograma es una herramienta económica no invasiva que se puede encontrar en todos los entornos de atención médica, desde clínicas locales hasta hospitales terciarios. Sin embargo, es una herramienta infroutilizada en la estratificación del riesgo. En nuestra cohorte inicial, la muerte por todas las causas fue mayor en pacientes con QTc prolongado (41.0% vs. 8.7%,  $p < 0.001$ , HR multivariable 2.68 (1.58-4.55),  $p < 0.001$ ). Como se esperaba, y en consonancia con investigaciones previas, la edad avanzada y las comorbilidades se asociaron con un intervalo QTc prolongado y un peor pronóstico (114-117).

El efecto del SARS-CoV-2 agudo, como ha mostrado nuestro primer estudio, u otras infecciones agudas sobre la prolongación del QTc y su relación con un peor pronóstico a corto plazo parece estar bien establecido (118,119). Sin embargo, poco se sabe sobre la evolución del QTc a medio y largo plazo tras la infección aguda y sus implicaciones en el seguimiento. En algunos estudios se observó que casi el 20% de los pacientes con enfermedad renal crónica tenía un intervalo QTc más prolongado que los pacientes sin ERC, y la presencia de un intervalo QTc prolongado en este grupo se asociaba con un aumento de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas (115). Además, la edad *per se* se asocia con un intervalo QT prolongado (114,120). En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, el intervalo QTc también se ha relacionado con mortalidad por

todas las causas a los 5 años en forma de J con nadir de 440 a 450 ms en hombres y de 470 a 480 ms en mujeres, aunque su significación fue menor en mujeres (121). Se han visto resultados similares en la insuficiencia cardíaca crónica, donde la presencia de QTc prolongado también se ha asociado con una mayor mortalidad (41% frente a 14%,  $p = 0.001$ ) (122). En pacientes con enfermedad cardiovascular previa, tanto la mortalidad cardiovascular como la muerte súbita fueron mayores en pacientes con QTc prolongado, con riesgos relativos que oscilaron entre 1.1 y 3.8 para mortalidad total, entre 1.2 y 8.0 para mortalidad cardiovascular y entre 1.0 y 2.1 para muerte súbita (123).

En una serie de casos de 4 pacientes, Beer et al. informó una prolongación marcada transitoria del intervalo QTc y arritmias ventriculares en el contexto de una infección e inflamación agudas. El QTc prolongado se normalizó después de que los pacientes superaron la infección, pero no se exploraron el pronóstico y las complicaciones a medio y largo plazo (124). En nuestro estudio, la mayoría de los supervivientes de COVID-19 con un intervalo QTc prolongado al ingreso demostraron una normalización del mismo en el ECG de control en el seguimiento. No observamos una relación entre el QTc prolongado al ingreso y el evento compuesto (mortalidad, reingreso o nueva arritmia) al cabo de 1 año. Por todo lo observado en nuestros dos estudios y revisando un volumen importante de bibliografía relacionada, parecería que el alargamiento del QTc es un factor dinámico, que se puede ver afectado por infecciones agudas, y en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 podría ser un marcador pronóstico a corto plazo. Suponiendo que la prolongación del intervalo QTc sea un reflejo de la gravedad, lo esperable y lo que observamos en nuestro estudio, es que al superar la infección, este parámetro se normalice y que el haberlo tenido alargado no suponga una influencia a largo plazo. En nuestro estudio, se observó un alargamiento *de novo* en el seguimiento en muy pocos pacientes, y tampoco parece que éste presente relación con una recaída infecciosa, ni marcó un peor pronóstico en dichos pacientes.

### **9.3. QTc y sexo**

En cuanto al sexo, hay diferencias en el intervalo QT normal dependientes del mismo bien documentadas y se han propuesto límites específicos de edad y

sexo para QTc prolongado ( $> 450$  ms para hombres y  $> 470$  ms para mujeres) (120). Por lo tanto, al utilizar un valor de corte de 480 ms, podría ser que algunos varones de alto riesgo no hayan sido identificados. Cuando analizamos por sexo en nuestro primer trabajo, observamos que los pacientes con QTc prolongado tenían mayor mortalidad (56.7% vs 8.4% en mujeres,  $p < 0,001$ , y 25.8% vs 8.9% en hombres,  $p = 0.003$ ). El corte de 480 ms se asoció de forma independiente con muerte en las mujeres de nuestro primer estudio, mientras que hubo una fuerte tendencia en la misma dirección en los hombres (HR univariado 2,27 (IC 95%: 0.99-5.23),  $p = 0.053$ ). Vale la pena mencionar que el número de eventos fue muy bajo en los hombres (sólo fallecieron ocho pacientes en el grupo de QTc  $\geq 480$  ms), y eso podría explicar la falta de significación estadística en varones. Aunque el uso de un punto de corte diferente según el sexo podría ser útil, el uso de distintos puntos de corte podría no ser factible en la práctica clínica real, dado que en el circuito asistencial de un paciente con SARS-CoV-2 están involucrados diferentes tipos de profesionales de la salud según los distintos niveles de complejidad de la atención médica. En nuestro segundo estudio, decidimos utilizar el mismo punto de corte de 480 ms tal y como recomiendan las guías actuales ESC 2022 (48) y para mantener la concordancia con el primer trabajo.

## 9.4. QTc e inflamación

Es importante el hecho de que los pacientes con QTc prolongado al ingreso tuvieran parámetros inmunoinflamatorios y biomarcadores cardíacos más altos (es decir, proteína C reactiva, recuento leucocitario, lactato sérico, procalcitonina, lactato deshidrogenasa, dímero D, troponina T y NTproBNP). Aunque estas diferencias podrían deberse a una presentación más grave en un grupo de pacientes ancianos comórbidos, es probable que la infección por SARS-CoV-2 pudiera ser la causa de esta prolongación del intervalo QTc, ya sea como efecto directo del virus o asociada con la inflamación sistema que presentaba esta infección. Existen estudios realizados en conejos que mostraron tanto que la infección por coronavirus se asociaba con una prolongación del intervalo QT (125), como que la misma se podía relacionar también con dilatación ventricular derecha e izquierda, fibrosis miocárdica y miocarditis (126,127). De manera similar a lo observado en el modelo animal, los

ecocardiogramas realizados en pacientes con infección por SARS-CoV-2 mostraron una dilatación predominante de ventrículo derecho, que se asociaba con niveles elevados de troponina y peor pronóstico (128).

Por otro lado, varios estudios han descrito una respuesta inmunoinflamatoria anormal a la infección por SARS-CoV-2. Un estudio realizado cercano al momento de nuestro primer trabajo, mostraba que los niveles de IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 y el receptor de TNF soluble 1 (sTNFR1) aumentaban en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en comparación con voluntarios sanos, y que los ratios de citoquinas podían predecir los eventos adversos en esta población (129). Un metanálisis publicado en 2020 mostró también que otros parámetros inmunoinflamatorios, como la proteína C reactiva, el recuento de leucocitos y la procalcitonina, fueron más altos en pacientes que presentaron infección grave por SARS-CoV-2 en comparación con aquellos con presentaciones más leves (130). *Lazzerini et al.* llevaron a cabo un estudio que mostró que, en pacientes una COVID-19 activa grave, el QTc se prolongaba significativamente si los niveles de IL-6 eran altos y éste se normalizaba rápidamente en correlación con la disminución de IL-6 (61). Por tanto, parece quedar demostrada una relación significativa entre la inflamación sistémica (74,131) y la prolongación del intervalo QTc durante la fase aguda de la infección tanto en pacientes con la COVID-19, y que también se ha observado en pacientes con inflamación sistémica sin infección por SARS-CoV-2.

Por tanto, el intervalo QTc prolongado en la infección por SARS-CoV-2 es probable que, además de ser el resultado de la actividad directa del virus, también esté mediado por la inflamación, lo que ayudaría a explicar por qué un QTc prolongado basal se asocia de forma independiente con la mortalidad durante el ingreso.

Por otro lado, algunas condiciones se han asociado con QTc prolongado adquirido en pacientes ambulatorios. Estudios previos han demostrado que la inflamación sistémica y las enfermedades autoinmunes son factores cruciales en la repolarización ventricular (103). Se ha demostrado una asociación independiente entre los niveles de proteína C reactiva y la prolongación del QTc, incluso en sujetos aparentemente sanos o en enfermedades cardíacas no

inflamatorias como hipertensión, enfermedad arterial coronaria o síndrome de Takotsubo (120,121,129).

Dada la evidencia, si las alteraciones del QTc pueden estar relacionadas con un estado proinflamatorio, parece lógico pensar que superar la enfermedad aguda por SARS-CoV-2 conducirá a la normalización del QTc. Así, en nuestro segundo estudio, la mayoría de los supervivientes de COVID-19 con intervalo QTc prolongado al ingreso mostraron normalización del mismo en el ECG de control en el seguimiento. Parece que la repolarización ventricular aguda anormal observada en el contexto de la infección por COVID-19 se resolvió a medida que remitía el curso de la enfermedad viral. Ariel et al. llevaron a cabo un estudio en el que el QTc prolongado en pacientes hospitalizados con COVID-19 se asoció con la gravedad de la enfermedad, la lesión miocárdica y la mortalidad a 1 año (133). Sin embargo, no excluyeron a los pacientes que habían muerto por COVID-19 en su análisis. En nuestro estudio analizamos sólo a los pacientes que habían sobrevivido a la infección por SARS-CoV-2 y al ingreso hospitalario, lo que parece sugerir que nuestros pacientes habían superado por completo la COVID-19.

No existe mucha literatura al respecto de los predictores de presentar prolongación del QTc al ingreso hospitalario o en pacientes con enfermedades crónicas. En un estudio de Tisdale *et al*, se creó un score de riesgo para prolongación del QTc en 900 pacientes ingresados en unidades coronarias. En este caso definían un QTc prolongado como  $>500\text{ms}$  o un incremento de  $>60\text{ms}$  respecto a su ECG basal, erigiéndose como predictores independientes el sexo femenino, diagnóstico de infarto de miocardio, sepsis, disfunción ventricular izquierda, administración de fármacos que potencialmente alargaran QTc, diuréticos de asa, edad  $>68$  años e hipopotasemia (134). Otros estudios también han mostrado mayor probabilidad de desarrollar un QTc largo en pacientes con insuficiencia cardiaca, APACHE-II más alto y combinación de fármacos con efecto sobre el QTc (135). En un estudio de pacientes con VIH, la presencia de la infección, la terapia antirretroviral y mayores factores inflamatorios (como IL-6 o ICAM-1) se asociaron de forma independiente con un QTc más largo (136). En nuestro estudio, los predictores independientes de QTc prolongado en el seguimiento de los sobrevivientes de COVID-19 fueron la presencia de obesidad,

enfermedad arterial coronaria previa, EPOC y cáncer. Los pacientes afectados por estas enfermedades probablemente tengan algún grado de disfunción endotelial e inflamación crónica relacionada con un mayor nivel de citocinas circulantes. Los supuestos mecanismos mediados por citocinas son complejos e incluyen acciones directas sobre la función de los canales iónicos de los cardiomocitos y efectos indirectos resultantes de la activación simpática (137).

## 9.5. QTc y FA

Como se explicó anteriormente, la presencia de enfermedades crónicas, como la obesidad, la EPOC, la enfermedad arterial coronaria y el cáncer, se relacionó con la prolongación del QTc en el seguimiento. Sin embargo, es bien sabido que estos factores también son predictores de FA en la población general (138,139). Curiosamente, observamos una mayor tasa de fibrilación auricular de nueva aparición en pacientes con QTc prolongado durante el seguimiento (16.7 % frente a 0.24 %,  $p = 0.028$ ). Sin embargo, no fue significativa en el modelo de regresión multivariante. Varios estudios han demostrado que las personas con un intervalo QTc prolongado tienen un alto riesgo de desarrollar fibrilación auricular (140,141), aunque la fisiopatología del potencial de acción ventricular y su relación con la FA no se conocen por completo. Además, un estudio reciente ha descrito una mayor incidencia de fibrilación auricular a los 12 meses de seguimiento en supervivientes de COVID-19 (142).

Es posible que el intervalo QT fuera un marcador de otros factores de riesgo de FA, lo que podría explicar por qué el QT prolongado no se encontró como predictor independiente en el modelo de regresión multivariante o simplemente esto es atribuible a una falta de potencia del estudio, ya que el porcentaje de FA en el seguimiento fue muy bajo.

## 9.6. El papel del electrocardiograma en pacientes post-COVID-19

La COVID persistente, es decir, síntomas persistentes y daño orgánico tardío en pacientes que han padecido la COVID-19, es una entidad que afecta a un porcentaje importante de pacientes post-COVID-19. Se están realizando

estudios para conocer más sobre este síndrome, ya que disminuye la calidad de vida de los pacientes. Además de haber definido secuelas pulmonares (143), los estudios también han mostrado que las secuelas cardíacas podrían ser un tema relevante. En una revisión sistemática sobre las secuelas cardíacas tras la COVID-19, Ramadan et al. señaló que los sobrevivientes tenían una mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca, arritmias e infarto de miocardio (144). En un estudio reciente (2023), se investigaron los cambios electrocardiográficos de pacientes afectados por SARS-CoV-2 en relación a controles sin dicha infección. Se realizó un control ECG a los pacientes positivos para la COVID-19 al mes de superar la infección, observando un QTc más prolongado en aquellos con infección aguda por SARS-CoV2 vs controles con infección SARS-CoV-2 negativo y tras ajustar por otras variables. Los autores sugerían que esto era reflejo de secuelas cardíacas post-agudas todavía no totalmente resueltas tras las primeras semanas de la infección (145). Teniendo en cuenta los argumentos anteriores, el ECG podría ser una herramienta ampliamente disponible, segura y barata que podría ayudar a detectar pacientes con riesgo de desarrollar arritmias u otras enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, en nuestro estudio, no hemos podido probar la capacidad de QTc para predecir eventos adversos a largo plazo en sobrevivientes de COVID-19.

## 9.7. Limitaciones

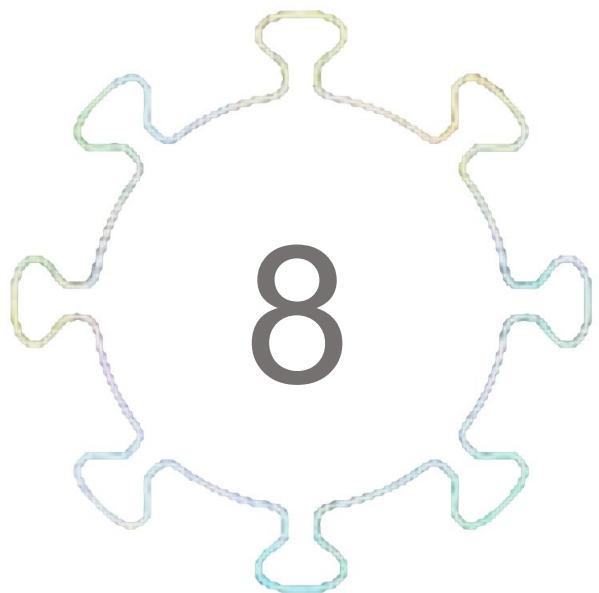
Existen ciertas limitaciones en nuestros estudios. La principal, es que la investigación realizada se ha llevado a cabo a partir de registros observacionales, lo que impide realizar inferencias de causalidad entre una afección grave por la COVID-19 y peor pronóstico y un QTc prolongado.

Por otro lado, los pacientes asintomáticos no fueron incluidos en este registro, lo que le confiere un sesgo de selección. En tercer lugar, aunque hasta donde nosotros sabemos éste es el estudio más grande que evalúa el valor pronóstico de QTc en la infección por SARS-CoV-2, se trata de un estudio unicéntrico y por ello con un número limitado de pacientes. En cuarto lugar, los datos sobre la prolongación del intervalo QTc durante la hospitalización se deben considerar con cautela porque sólo a un 39% de los pacientes se les realizó un ECG de control durante la hospitalización, por lo que el riesgo de sesgo es

potencialmente alto. Por otro lado, no podemos descartar que algunas de las muertes intrahospitalarias se hayan debido a taquicardia ventricular o fibrilación ventricular no detectadas por no disponer de monitorización continua del ritmo cardíaco en todos los pacientes durante el ingreso y que, por ello, se atribuyeran a otras causas.

En relación a nuestro segundo estudio, es importante destacar el pequeño número de pacientes con QTc prolongado en el seguimiento, lo que limita claramente el poder estadístico y el número de conclusiones que se pudieron extraer. Sería conveniente realizar un seguimiento más prolongado a una cohorte mayor de pacientes, recopilando más datos, lo que nos ofrecería mayor información. Cabe destacar que no analizamos datos en relación a los niveles de electrolitos que presentaban nuestros pacientes, lo que podría ser una limitación para interpretar los resultados de nuestro estudio. Por último, no se pudo realizar Holter-ECG de 24 horas de nuestra cohorte de pacientes ni disponíamos de otros tipos de dispositivos de monitoreo continuo del ritmo cardíaco durante el seguimiento. Sólo se recogieron episodios clínicos de arritmia, sin registrar eventos arrítmicos subclínicos, lo que podría haber sido otra limitación de nuestro estudio.





# CONCLUSIONES

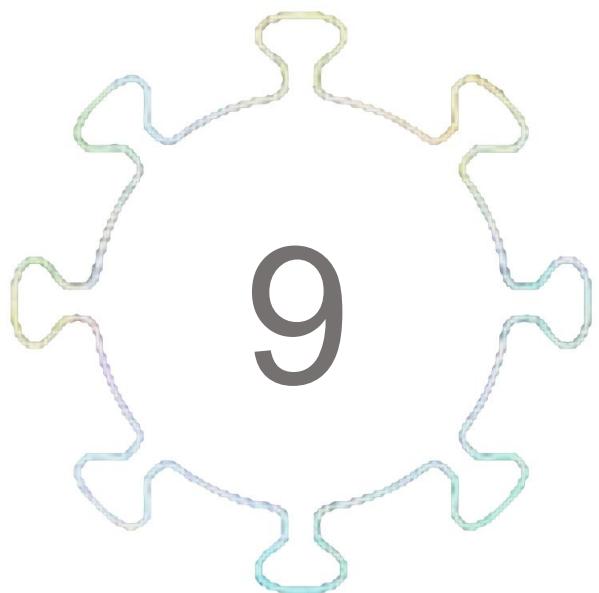


## CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en los dos trabajos que conforman la presente tesis doctoral, se pueden desprender las siguientes conclusiones:

- Hasta el 10% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 se presentan con un intervalo QTc basal prolongado ( $\geq 480\text{ms}$ ) al ingreso hospitalario (sin administración de fármacos que potencialmente alarguen el QTc).
- Un intervalo QTc basal prolongado se asocia de forma independiente con un riesgo mayor de mortalidad intraingreso, incluso tras el ajuste por edad, comorbilidades y tratamiento con hidroxicloroquina y azitromicina.
- La prolongación del intervalo QTc basal al ingreso por la COVID-19, se resuelve de forma espontánea en la mayoría de los supervivientes de la enfermedad a los 7 meses del alta hospitalaria.
- Un QTc prolongado basal no tiene impacto clínico en el seguimiento a un año en términos de mortalidad o reingreso.
- Los pacientes con QTc largo en el seguimiento muestran mayor tasa de fibrilación auricular de nueva aparición.
- Un QTc prolongado *de novo* en el seguimiento se relaciona de forma independiente con obesidad, y enfermedades crónicas como EPOC, enfermedad arterial coronaria e historia de cáncer.





# **LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS**



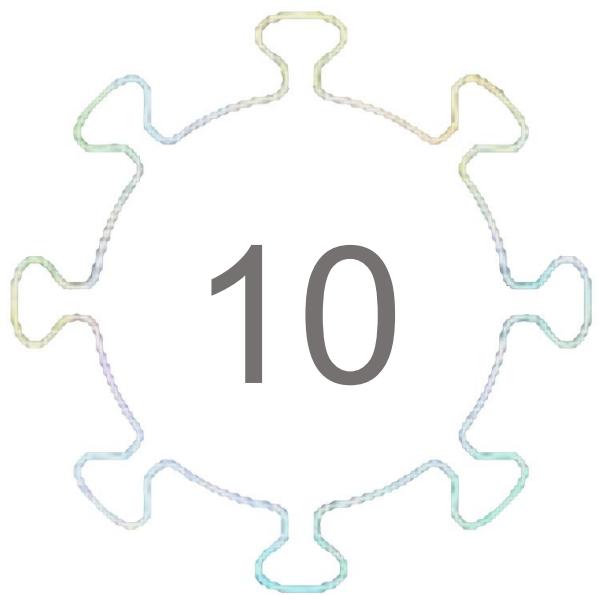
## LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

Basándonos en los resultados de la presente tesis doctoral, hay varias líneas de investigación que se pueden desarrollar a partir de estos datos:

- En primer lugar, y en base al pequeño número de pacientes con QTc prolongado en nuestro seguimiento ( $n = 10$ ), se podría valorar la realización de un estudio con una mayor cohorte para validar e infligir mayor potencia estadística a nuestros resultados.
- En segundo lugar, y dado que el QTc se ha mostrado como una herramienta útil para discriminar pacientes con peor pronóstico intrahospitalario, se podría valorar incluir en escalas de riesgo utilizadas para la valoración de la severidad de la infección por SARS-CoV-2 y estudiar si mejora la discriminación de dichas escalas. Hasta donde sabemos, se han realizado distintos estudios comparando diferentes scores tanto generales (PSI, CURB-65) como específicos para la COVID-19 (MuLBSTA, COVID-GRAM, Escala CALL, HA2T2, RECOILS) (146–150) basados en parámetros tanto clínicos, radiológicos y analíticos, según la escala, pero sin inclusión del QTc en ninguna de ellas.
- Dado que un QTc prolongado se ha mostrado como marcador independiente de mortalidad en la COVID-19, pero también se ha mostrado prolongado en otras afecciones sistémicas (93), habría que valorar estudiar su valor en términos pronósticos de todos los pacientes que ingresan en las Unidades de Cuidados Intensivos por diferentes patologías. Además, en esta misma dirección, podríamos intentar correlacionar cuáles son los factores asociados de forma significativa a dicha prolongación del QTc en fase aguda.
- Por otro lado, no se ha estudiado la utilidad del QTc en el seguimiento del Long-COVID. Dado que el ECG es una herramienta ampliamente disponible y el QTc prolongado se ha relacionado con estados proinflamatorios se podría valorar: por una parte, realizar un seguimiento

más cercano a aquellos pacientes que mantengan un QTc prolongado en la pre-alta hospitalaria y, por otra parte, a aquellos que lo mantengan en el seguimiento, y correlacionarlo con el COVID-19 persistente.

- En un estudio de *Lazzerini et al.* (61) se observó que en pacientes con la COVID-19 activa grave, el QTc se prolongaban significativamente si los niveles de IL-6 eran altos y éste se normalizaba rápidamente en correlación con la disminución de IL-6. Se podría por tanto explorar la respuesta del QTc a los tratamientos actuales que se están utilizando para el tratamiento de la COVID-19, como el Remdesivir o el Baricitinib (151–153).
- En último lugar y, dado que actualmente casi el 70% de la población mundial ha recibido al menos una dosis de la vacuna, aumentando hasta más de un 85% en la población española (154), habría que valorar si la nueva situación de inmunidad podría modificar nuestros resultados. De todas maneras, la existencia de casos de COVID-19 graves todavía a día de hoy, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, podría mantener al QTc como una herramienta útil en este contexto.



## BIBLIOGRAFÍA



## BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 14 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
2. Muralidhar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*. diciembre de 2020;179:85-100.
3. Sepandi M, Alimohamadi Y, Hailu Tola H, Abbasi-Ghahramanloo A, Janani M. Case Fatality Rate of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 30 de julio de 2021;E311 Pages.
4. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *The Lancet*. abril de 2022;399(10334):1513-36.
5. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 1 de julio de 2020;5(7):811.
6. García-Guimaraes M, Mojón D, Calvo A, Izquierdo A, Belarte-Tornero L, Salvatella N, et al. Influence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in COVID-19 patients. Data from a large prospective Spanish cohort. *REC: CardioClinics*. abril de 2021;56(2):108-17.
7. Vaccination to reduce severe COVID-19 and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis.
8. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Emergency and Critical Care Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 7 de diciembre de 2022 [citado 14 de marzo de 2023];2023(3). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015477>

9. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic [Internet]. 2023. Disponible en: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
10. Marra AR, Kobayashi T, Suzuki H, Alsuhaimi M, Tofaneto BM, Bariami LM, et al. Short-term effectiveness of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*. marzo de 2022;84(3):297-310.
11. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*. noviembre de 2020;85:104502.
12. Pene F, Merlat A, Vabret A, Rozenberg F, Buzyn A, Dreyfus F, et al. Coronavirus 229E-Related Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de octubre de 2003;37(7):929-32.
13. Smuts H. Human coronavirus NL63 infections in infants hospitalised with acute respiratory tract infections in South Africa. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. julio de 2008;2(4):135-8.
14. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses. *J Virol*. octubre de 2000;74(19):8913-21.
15. Vijgen L, Keyaerts E, Moës E, Maes P, Duson G, Van Ranst M. Development of One-Step, Real-Time, Quantitative Reverse Transcriptase PCR Assays for Absolute Quantitation of Human Coronaviruses OC43 and 229E. *J Clin Microbiol*. noviembre de 2005;43(11):5452-6.
16. Biswas A, Bhattacharjee U, Chakrabarti AK, Tewari DN, Banu H, Dutta S. Emergence of Novel Coronavirus and COVID-19: whether to stay or die out? *Critical Reviews in Microbiology*. 3 de marzo de 2020;46(2):182-93.
17. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 25 de noviembre de 2020;10:587269.

18. Atlas SA. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. JMCP. octubre de 2007;13(8 Supp B):9-20.
19. Choi M, Aiello EA, Ennis IL, Villa-Abrille MC. El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver. Hipertensión y Riesgo Vascular. octubre de 2020;37(4):169-75.
20. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Nat Rev Mol Cell Biol. enero de 2022;23(1):3-20.
21. Fajgenbaum y June - 2020 - Cytokine Storm.pdf.
22. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. European Journal of Pharmacology. septiembre de 2020;883:173375.
23. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 1 de junio de 2020;77(6):683.
24. Heymann DL, Shindo N. COVID-19: what is next for public health? The Lancet. febrero de 2020;395(10224):542-5.
25. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. Jin X, editor. PLoS ONE. 9 de julio de 2020;15(7):e0235458.
26. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. Solomon CG, editor. N Engl J Med. 17 de diciembre de 2020;383(25):2451-60.
27. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat Rev Immunol. mayo de 2021;21(5):319-29.
28. Rozado J, Ayesta A, Morís C, Avanzas P. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardiaca. Revista Española de Cardiología Suplementos. 2020;20:2-8.
29. Silverio A, Di Maio M, Citro R, Esposito L, Iuliano G, Bellino M, et al. Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19:

systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. *BMC Cardiovasc Disord.* diciembre de 2021;21(1):23.

30.Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases.* mayo de 2020;94:91-5.

31.Ramos HR, López LE, Castro WQ, Serra CMJ. High-sensitivity cardiac troponins: sex-specific values in clinical practice. Precision or confusion? *Hellenic Journal of Cardiology.* mayo de 2019;60(3):171-7.

32.McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res.* 31 de julio de 2020;127(4):571-87.

33.Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The Assessment of Endothelial Function: From Research Into Clinical Practice. *Circulation.* 7 de agosto de 2012;126(6):753-67.

34.Buckley LF, Wohlford GF, Ting C, Alahmed A, Van Tassell BW, Abbate A, et al. Role for Anti-Cytokine Therapies in Severe Coronavirus Disease 2019. *Critical Care Explorations.* agosto de 2020;2(8):e0178.

35.Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* febrero de 2020;395(10223):497-506.

36.Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* mayo de 2020;395(10234):1417-8.

37.Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, Janggaard N, et al. Prognostic Impact of Myocardial Injury Related to Various Cardiac and Noncardiac Conditions. *The American Journal of Medicine.* mayo de 2016;129(5):506-514.e1.

38.Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto. *Revista Española de Cardiología.* enero de 2019;72(1):72.e1-72.e27.

39. Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Subirana I, Farré N, Vila J, Durán X, et al. Marcadores de daño miocárdico en la predicción del pronóstico a corto plazo de los pacientes con COVID-19. *Revista Española de Cardiología*. julio de 2021;74(7):576-83.
40. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 1 de julio de 2020;5(7):802.
41. Libby P. The Heart in COVID-19. *JACC: Basic to Translational Science*. mayo de 2020;5(5):537-42.
42. Xanthopoulos A, Bourazana A, Giamouzis G, Skoularigki E, Dimos A, Zagouras A, et al. COVID-19 and the heart. *World J Clin Cases*. 6 de octubre de 2022;10(28):9970-84.
43. Varney JA, Dong VS, Tsao T, Sabir MS, Rivera AT, Ghula S, et al. COVID-19 and arrhythmia: An overview. *Journal of Cardiology*. abril de 2022;79(4):468-75.
44. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. noviembre de 2020;59(2):329-36.
45. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Long QT Syndrome: An Emerging Role for Inflammation and Immunity. *Front Cardiovasc Med [Internet]*. 27 de mayo de 2015 [citado 9 de febrero de 2023];2. Disponible en: [http://www.frontiersin.org/Clinical\\_Arrhythmology/10.3389/fcvm.2015.00026/abstract](http://www.frontiersin.org/Clinical_Arrhythmology/10.3389/fcvm.2015.00026/abstract)
46. Grant AO. Cardiac Ion Channels. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*. abril de 2009;2(2):185-94.
47. Indraratna P, Tardo D, Delves M, Szirt R, Ng B. Measurement and Management of QT Interval Prolongation for General Physicians. *J GEN INTERN MED*. marzo de 2020;35(3):865-73.
48. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular

arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. European Heart Journal. 21 de octubre de 2022;43(40):3997-4126.

49.Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. Sibley D, editor. Pharmacol Rev. diciembre de 2010;62(4):760-81.

50.Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Bertolozzi I, Morozzi G, Lorenzini S, Simpatico A, et al. Systemic inflammation as a novel QT-prolonging risk factor in patients with torsades de pointes. Heart. noviembre de 2017;103(22):1821-9.

51.Isbister GK, Calver L, Van Gorp F, Stokes B, Page CB. Inter-rater reliability of manual QT measurement and prediction of abnormal QT,HR pairs. Clinical Toxicology. noviembre de 2009;47(9):884-8.

52.Chan A, Isbister GK, Kirkpatrick CMJ, Dufful SB. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram. QJM. 19 de septiembre de 2007;100(10):609-15.

53.Waring WS, Graham A, Gray J, Wilson AD, Howell C, Bateman DN. Evaluation of a QT nomogram for risk assessment after antidepressant overdose: QT nomogram. British Journal of Clinical Pharmacology. diciembre de 2010;70(6):881-5.

54.Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. marzo de 1999;33(3):598-604.

55.Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P, Kneitz S, Hein L, Schütz G, et al. Deletion of Cardiomyocyte Mineralocorticoid Receptor Ameliorates Adverse Remodeling After Myocardial Infarction. Circulation. febrero de 2011;123(4):400-8.

56.Raizada V, Skipper B, Luo W, Garza L, Hines CW, Harford AA, et al. Renin-angiotensin polymorphisms and QTc interval prolongation in end-stage renal disease. Kidney International. septiembre de 2005;68(3):1186-9.

57.Jeron A. The D-allele of the ACE polymorphism is related to increased QT dispersion in 609 patients after myocardial infarction. European Heart Journal. 15 de abril de 2001;22(8):663-8.

58. Anvari A. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphism in coronary disease and malignant ventricular arrhythmias. *Cardiovascular Research*. septiembre de 1999;43(4):879-83.
59. Yousafzai ADK, Bangash AH, Asghar SY, Abbas SMM, Khawaja HF, Zehra S, et al. Clinical efficacy of Azithromycin for COVID-19 management: A systematic meta-analysis of meta-analyses. *Heart & Lung*. julio de 2023;60:127-32.
60. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 Treatment. *Circulation* [Internet]. 16 de junio de 2020 [citado 12 de abril de 2023];141(24). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521>
61. Lazzerini PE, Acampa M, Capecchi PL, Fineschi I, Selvi E, Moscadelli V, et al. Antiarrhythmic Potential of Anticytokine Therapy in Rheumatoid Arthritis: Tocilizumab Reduces Corrected QT Interval by Controlling Systemic Inflammation: Tocilizumab and QTc in RA. *Arthritis Care & Research*. marzo de 2015;67(3):332-9.
62. Malhotra BK, Glue P, Sweeney K, Anziano R, Mancuso J, Wicker P. Thorough QT Study with Recommended and Supratherapeutic Doses of Tolterodine. *Clin Pharmacol Ther*. marzo de 2007;81(3):377-85.
63. COVID-19: treatments and the potential for cardiotoxicity. *Br J Cardiol* [Internet]. 2021 [citado 12 de abril de 2023]; Disponible en: <https://bjcardio.co.uk/2021/03/covid-19-treatments-and-the-potential-for-cardiotoxicity/>
64. Nabati M, Parsaee H. Potential Cardiotoxic Effects of Remdesivir on Cardiovascular System: A Literature Review. *Cardiovasc Toxicol*. marzo de 2022;22(3):268-72.
65. Haghjoo M, Golipra R, Kheirkhah J, Golabchi A, Shahabi J, Oni-Heris S, et al. Effect of COVID-19 medications on corrected QT interval and induction of torsade de pointes: Results of a multicenter national survey. *Int J Clin Pract* [Internet]. julio de 2021 [citado 12 de abril de 2023];75(7). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14182>

66. Anderson K, Xin Y, Zheng H, Yun C, Kwan E, Qin A, et al. Filgotinib, a JAK1 Inhibitor, Has No Effect on QT Interval in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. enero de 2020;9(1):32-40.
67. Krishnaswami S, Kudlacz E, Wang R, Chan G. A Supratherapeutic Dose of the Janus Kinase Inhibitor Tasocitinib (CP-690,550) Does Not Prolong QTc Interval in Healthy Participants. *The Journal of Clinical Pharmacology*. septiembre de 2011;51(9):1256-63.
68. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *European J of Heart Fail*. abril de 2011;13(4):398-405.
69. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic Value of QT Interval Parameters for Mortality Risk Stratification in Chagas' Disease: Results of a Long-Term Follow-Up Study. *Circulation*. 22 de julio de 2003;108(3):305-12.
70. Balli S, Oflaz MB, Kibar AE, Ece İ. Rhythm and Conduction Analysis of Patients With Acute Rheumatic Fever. *Pediatr Cardiol*. febrero de 2013;34(2):383-9.
71. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. febrero de 2005;52(2):402-11.
72. Adlan AM, Panoulas VF, Smith JP, Fisher JP, Kitas GD. Association Between Corrected QT Interval and Inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. marzo de 2015;42(3):421-8.
73. Chauhan K, Ackerman MJ, Crowson CS, Matteson L, Gabriel SE. Population-Based Study of QT Interval Prolongation in Patients with Rheumatoid Arthritis. 2016;
74. Lazzerini PE, Acampa M, Capecchi PL, Hammoud M, Maffei S, Bisogno S, et al. Association between high sensitivity C-reactive protein, heart rate variability and corrected QT interval in patients with chronic inflammatory arthritis.

European Journal of Internal Medicine. junio de 2013;24(4):368-74.

75. Cardoso CR, Sales MA, Papi JA, Salles GF. QT-interval parameters are increased in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. octubre de 2005;14(10):846-52.

76. Viscido A, Capannolo A, Petroni R, Stefanelli G, Zerboni G, De Martinis M, et al. Association between Corrected QT Interval and C-Reactive Protein in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Medicina*. 30 de julio de 2020;56(8):382.

77. On behalf of HIV HEART Study Group and the Heinz Nixdorf Recall Investigative Group, Reinsch N, Arendt M, Geisel MH, Schulze C, Holzendorf V, et al. Prolongation of the QTc interval in HIV-infected individuals compared to the general population. *Infection*. octubre de 2017;45(5):659-67.

78. Wu KC, Zhang L, Haberlen SA, Ashikaga H, Brown TT, Budoff MJ, et al. Predictors of electrocardiographic QT interval prolongation in men with HIV. *Heart*. abril de 2019;105(7):559-65.

79. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective Study of C-Reactive Protein, Homocysteine, and Plasma Lipid Levels as Predictors of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 4 de junio de 2002;105(22):2595-9.

80. Medenwald D, Kors JA, Loppnow H, Thiery J, Kluttig A, Nuding S, et al. Inflammation and Prolonged QT Time: Results from the Cardiovascular Disease, Living and Ageing in Halle (CARLA) Study. Zirlik A, editor. *PLoS ONE*. 25 de abril de 2014;9(4):e95994.

81. Kim E, Joo S, Kim J, Ahn J, Kim J, Kimm K, et al. Association between C-Reactive Protein and QTc Interval in Middle-Aged Men and Women. *European Journal of Epidemiology*. 2006;21(9):653-9.

82. Wang J, Wang H, Zhang Y, Gao H, Nattel S, Wang Z. Impairment of HERG K<sup>+</sup> Channel Function by Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ . *Journal of Biological Chemistry*. abril de 2004;279(14):13289-92.

83. Kawada H, Niwano S, Niwano H, Yumoto Y, Wakisaka Y, Yuge M, et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Downregulates the Voltage Gated Outward K<sup>+</sup> Current

in Cultured Neonatal Rat Cardiomyocytes. 2006;

84. Hagiwara Y, Miyoshi S, Fukuda K, Nishiyama N, Ikegami Y, Tanimoto K, et al. SHP2-mediated signaling cascade through gp130 is essential for LIF-dependent ICaL,  $[Ca^{2+}]_i$  transient, and APD increase in cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. diciembre de 2007;43(6):710-6.

85. Li Y hua, Rozanski GJ. Effects of human recombinant interleukin-1 on electrical properties of guinea pig ventricular cells.

86. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 19 de diciembre de 2002;420(6917):853-9.

87. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The Sympathetic Nerve—An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System.

88. Wu CT, Nattel S. Triggering of cardiac arrhythmic events in long QT syndrome: lessons from funny bunnies. *The Journal of Physiology*. marzo de 2012;590(6):1311-2.

89. Xie X, Visweswaran R, Guzman PA, Smith RM, Osborn JW, Tolkacheva EG. The effect of cardiac sympathetic denervation through bilateral stellate ganglionectomy on electrical properties of the heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. julio de 2011;301(1):H192-9.

90. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *American Heart Journal*. mayo de 1994;127(5):1376-81.

91. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*. noviembre de 2008;33(10):1305-12.

92. Leoni D, Rello J. Cardiac arrest among patients with infections: causes, clinical practice and research implications. *Clinical Microbiology and Infection*. octubre de 2017;23(10):730-5.

93. Lazzerini PE, Acampa M, Laghi-Pasini F, Bertolozzi I, Finizola F, Vanni F,

et al. Cardiac Arrest Risk During Acute Infections: Systemic Inflammation Directly Prolongs QTc Interval via Cytokine-Mediated Effects on Potassium Channel Expression. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology.* agosto de 2020;13(8):e008627.

94. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* marzo de 2021;19(3):141-54.

95. Stefanini GG, Azzolini E, Condorelli G. Critical Organizational Issues for Cardiologists in the COVID-19 Outbreak: A Frontline Experience From Milan, Italy. *Circulation.* 19 de mayo de 2020;141(20):1597-9.

96. The territorial impact of COVID-19: Managing the crisis across levels of government [Internet]. 2020 nov [citado 15 de marzo de 2023]. (OECD Policy Responses to Coronavirus (COVID-19)). Disponible en: [https://www.oecd-ilibrary.org/urban-rural-and-regional-development/the-territorial-impact-of-covid-19-managing-the-crisis-across-levels-of-government\\_d3e314e1-en](https://www.oecd-ilibrary.org/urban-rural-and-regional-development/the-territorial-impact-of-covid-19-managing-the-crisis-across-levels-of-government_d3e314e1-en)

97. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* marzo de 2020;395(10229):1054-62.

98. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection.* agosto de 2020;81(2):e16-25.

99. Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M, et al. Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *JAHA.* 16 de junio de 2020;9(12):e017144.

100. 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.* junio de 2020;13(6):e008662.

101. Mercuro 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.

102. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhwani L, Bar-Cohen R, Barhaiya C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med.* junio de 2020;26(6):808-9.

103. Antzelevitch C. Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: Is QT prolongation really the problem? *Journal of Electrocardiology.* octubre de 2004;37:15-24.

104. Bun S, Taghji P, Courjon J, Squara F, Scarlatti D, Theodore G, et al. QT Interval Prolongation Under Hydroxychloroquine/Azithromycin Association for Inpatients With SARS-CoV-2 Lower Respiratory Tract Infection. *Clin Pharmacol Ther.* noviembre de 2020;108(5):1090-7.

105. De Bruin ML, Langendijk PNJ, Koopmans RP, Wilde AAM, Leufkens HGM, Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *Br J Clin Pharmacol.* febrero de 2007;63(2):216-23.

106. Priori SG, Napolitano C, Grillo M, Nastoli J, Cappelletti D. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *The New England Journal of Medicine.* 2003;

107. Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the Cardiotoxic Actions of Terfenadine.

108. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai MC. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm.* septiembre de 2020;17(9):1472-9.

109. 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: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 24 de abril de 2020;3(4):e208857.

110. Chang D, Saleh M, Gabriels J, Ismail H, Goldner B, Willner J, et al. Inpatient Use of Ambulatory Telemetry Monitors for COVID-19 Patients Treated With

Hydroxychloroquine and/or Azithromycin. *Journal of the American College of Cardiology*. junio de 2020;75(23):2992-3.

111. Hooks M, Bart B, Vardeny O, Westanmo A, Adabag S. Effects of hydroxychloroquine treatment on QT interval. *Heart Rhythm*. noviembre de 2020;17(11):1930-5.

112. 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*. junio de 2020;36(6):948-51.

113. Dherange P, Lang J, Qian P, Oberfeld B, Sauer WH, Koplan B, et al. Arrhythmias and COVID-19. *JACC: Clinical Electrophysiology*. septiembre de 2020;6(9):1193-204.

114. Rijnbeek PR, van Herpen G, Bots ML, Man S, Verweij N, Hofman A, et al. Normal values of the electrocardiogram for ages 16–90years. *Journal of Electrocardiology*. noviembre de 2014;47(6):914-21.

115. Malik R, Waheed S, Parashara D, Perez J, Waheed S. Association of QT interval with mortality by kidney function: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Open Heart*. octubre de 2017;4(2):e000683.

116. Liu P, Wang L, Han D, Sun C, Xue X, Li G. Acquired long QT syndrome in chronic kidney disease patients. *Renal Failure*. 1 de enero de 2020;42(1):54-65.

117. Cox AJ, Azeem A, Yeboah J, Soliman EZ, Aggarwal SR, Bertoni AG, et al. Heart Rate–Corrected QT Interval Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Individuals With Type 2 Diabetes: The Diabetes Heart Study. *Diabetes Care*. 1 de mayo de 2014;37(5):1454-61.

118. Yu H, Zhang L, Liu J, Liu Y, Kowey PR, Zhang Y, et al. Acquired long QT syndrome in hospitalized patients. *Heart Rhythm*. julio de 2017;14(7):974-8.

119. Gulletta S, Della Bella P, Pannone L, Falasconi G, Cianfanelli L, Altizio S, et al. QTc interval prolongation, inflammation, and mortality in patients with COVID-19. *J Interv Card Electrophysiol*. marzo de 2022;63(2):441-8.

120. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT Interval: How to Measure It and What Is «Normal». *J Cardiovasc Electrophysiol.* marzo de 2006;17(3):333-6.
121. Park CS, Cho HJ, Choi EK, Lee SE, Kim MS, Kim JJ, et al. J-curve relationship between corrected QT interval and mortality in acute heart failure patients. *Korean J Intern Med.* 1 de noviembre de 2020;35(6):1371-84.
122. Kolo P, Opadijo O, Omotoso A, Katibi I, Balogun M, Araoye M. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF QT INTERVAL PROLONGATION IN ADULT NIGERIANS WITH CHRONIC HEART FAILURE. 2008;
123. Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Prolonged QTc Interval and Risks of Total and Cardiovascular Mortality and Sudden Death in the General Population: A Review and Qualitative Overview of the Prospective Cohort Studies. *Arch Intern Med.* 10 de mayo de 2004;164(9):943.
124. Beer D, Isakadze N, McClellan R, Calkins H, Barth AS. Acquired Long QT and Ventricular Arrhythmias in the Setting of Acute Inflammation. *JACC: Case Reports.* julio de 2021;3(8):1103-7.
125. Alexander LK, Keene BW, Yount BL, Geratz JD, Small JD, Baric RS. ECG changes after rabbit coronavirus infection. *Journal of Electrocardiology.* enero de 1999;32(1):21-32.
126. Alexander LK, Small JD, Edwards S, Baric RS. An Experimental Model for Dilated Cardiomyopathy after Rabbit Coronavirus Infection. *Journal of Infectious Diseases.* 1 de noviembre de 1992;166(5):978-85.
127. Edwards S, Small JD, Geratz JD, Alexander LK, Baric RS. An Experimental Model for Myocarditis and Congestive Heart Failure after Rabbit Coronavirus Infection. *The Journal of Infectious Diseases.* 1 de enero de 1992;165(1):134-40.
128. Szekely Y, Licher Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation.* 28 de julio de 2020;142(4):342-53.
129. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de septiembre de 2020;202(6):812-21.

130. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 9 de junio de 2020;7:301.
131. Panoulas VF, Toms TE, Douglas KMJ, Sandoo A, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Prolonged QTc interval predicts all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: an association driven by high inflammatory burden. *Rheumatology.* 1 de enero de 2014;53(1):131-7.
132. Song BG, Chung SM, Kim SH, Kim HJ, Kang GH, Park YH. The QT prolongation and clinical features in patients with takotsubo cardiomyopathy: Experiences of two tertiary cardiovascular centers. *Anadolu Kardiyol Derg.* 4 de abril de 2014;14(2):162-9.
133. Banai A, Szekely Y, Lupu L, Borohovitz A, Levi E, Ghantous E, et al. QT Interval Prolongation Is a Novel Predictor of 1-Year Mortality in Patients With COVID-19 Infection. *Front Cardiovasc Med.* 9 de junio de 2022;9:869089.
134. 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: Cardiovascular Quality and Outcomes.* julio de 2013;6(4):479-87.
135. Russell H, Churilov L, Toh L, Eastwood GM, Bellomo R. The incidence, predictors and outcomes of QTc prolongation in critically ill patients. *Journal of Critical Care.* diciembre de 2019;54:244-9.
136. Wu KC, Zhang L, Haberlen SA, Ashikaga H, Brown TT, Budoff MJ, et al. Predictors of electrocardiographic QT interval prolongation in men with HIV. *Heart.* abril de 2019;105(7):559-65.
137. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Kitamura N, Nishiwaki A, Takei M, et al. Heart Rate-corrected QT Interval Duration in Rheumatoid Arthritis and Its Reduction with Treatment with the Interleukin 6 Inhibitor Tocilizumab. *J Rheumatol.* diciembre de 2018;45(12):1620-7.
138. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial

fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 1 de febrero de 2021;42(5):373-498.

139. Menichelli D, Vicario T, Ameri P, Toma M, Violi F, Pignatelli P, et al. Cancer and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms, and anticoagulation treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. mayo de 2021;66:28-36.

140. Nielsen JB, Graff C, Pietersen A, Lind B, Struijk JJ, Olesen MS, et al. J-Shaped Association Between QTc Interval Duration and the Risk of Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. junio de 2013;61(25):2557-64.

141. Zhang N, Gong M, Tse G, Zhang Z, Meng L, Yan BP, et al. Prolonged corrected QT interval in predicting atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. marzo de 2018;41(3):321-7.

142. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. marzo de 2022;28(3):583-90.

143. Fortini A, Torrigiani A, Sbaragli S, Lo Forte A, Crociani A, Cecchini P, et al. COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3–6 months from hospital discharge. *Infection*. octubre de 2021;49(5):1007-15.

144. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E, Durante-Mangoni E, Iossa D, et al. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*. septiembre de 2021;27(9):1250-61.

145. Tereshchenko LG, Pourbemany J, Haq KT, Patel H, Hyde J, Quadri S, et al. An electrophysiological substrate of COVID-19. *Journal of Electrocardiology*. julio de 2023;79:61-5.

146. Plečko D, Bennett N, Mårtensson J, Dam TA, Entjes R, Rettig TCD, et al. Rapid Evaluation of Coronavirus Illness Severity (RECOILS) in intensive care: Development and validation of a prognostic tool for in-hospital mortality. *Acta Anaesthesiol Scand*. enero de 2022;66(1):65-75.

147. Valle HA, Fernández EP, Miró O, Ortega M, Jiménez S, Fresco L, et al.

Evaluación de escalas de riesgo de neumonía por COVID-19 en el servicio de urgencias.

148. Miller JL, Tada M, Goto M, Chen H, Dang E, Mohr NM, et al. Prediction models for severe manifestations and mortality due to COVID -19: A systematic review. *Academic Emergency Medicine*. febrero de 2022;29(2):206-16.
149. Estrada V, González del Castillo J. Predicción con escalas clínicas de la evolución de la COVID-19. *Revista Clínica Española*. enero de 2022;222(1):42-3.
150. Esteban Ronda V, Ruiz Alcaraz S, Ruiz Torregrosa P, Giménez Suau M, Nofuentes Pérez E, León Ramírez JM, et al. Aplicación de escalas pronósticas de gravedad en la neumonía por SARS-CoV-2. *Medicina Clínica*. agosto de 2021;157(3):99-105.
151. National Institutes of Health. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. [Internet]. [citado 11 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
152. Lamontagne F, Agarwal A, Rochwerg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 4 de septiembre de 2020;m3379.
153. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 11 de febrero de 2021;384(6):497-511.
154. Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E. A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat Hum Behav* (2021) [Internet]. [citado 11 de abril de 2023]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>





