

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE ITAPÚA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA**



**PREVALENCIA DE QTc PROLONGADO EN PACIENTES  
INTERNADOS EN CLÍNICA MÉDICA**

**Monografía**

Dr. Alejandro Daniel Ginzo Cañete

Paraguay  
Año 2014

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mis padres, por darme un espíritu explorador, por abrirme la mente.

Agradezco a los Internos cuyo trabajo de recolección de datos fue sumamente valioso para la finalización de este trabajo: Julio Rodríguez, Celia Paniagua, Sergio Ambrazath, Stevens Méndez, Alejandro Aguirre, Fátima Maldonado, Chavely Beraud, Liza Dávalos, Mercedes Godoy, Javier González y Luana Lima

Al Profesor Dr. Real, por inculcar el deseo de la investigación y la superación.

Y a los pacientes, en quienes todo comienza y termina.

## RESUMEN

**Introducción:** El intervalo QTc prolongado ha sido identificado como factor de riesgo en arritmias ventriculares e incluso muerte súbita. **Objetivo:** establecer la prevalencia de QTc prolongado en pacientes internados. **Metodología:** estudio observacional, descriptivo, prospectivo que incluyó 123 pacientes internados en Servicio de Clínica Médica y salas de urgencias del Hospital Nacional en 2014. Se consideró como QTc prolongado un valor  $\geq 0,44$  seg en varones y  $\geq 0,46$  seg en mujeres en 4 derivaciones: aVL, DII, V5 y V6. **Resultados:** la prevalencia de QTc prolongado fue 26%, con predominio del sexo masculino (71%). La principal comorbilidad asociada fue la diabetes mellitus. Los electrolitos  $K^+$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Mg^+$  estaban bajos en la mayoría de estos afectados. El 16% de los pacientes con QTc prolongado terminaron en óbito. **Conclusiones:** se halló alta prevalencia de QTc prolongado. Se requieren estudios más complejos para determinar la asociación de esta patología con las comorbilidades, los cuadros neurológicos, el uso de medicamentos y las alteraciones de los electrolitos.

**Palabras claves:** QTc prolongado, electrocardiograma, muerte súbita, torsión de puntas

## ÍNDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	31
MATERIALES Y MÉTODOS	32
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

## INTRODUCCIÓN

Es importante diferenciar entre el simple hallazgo de un intervalo QTc prolongado y el síndrome de QT prolongado (SQTL). Este último representa un conjunto de alteraciones electrocardiográficas y clínicas. Puede ser de causas congénitas, por alteraciones en canales iónicos, o adquiridas, como consecuencia de medicamentos, electrolitos, déficits nutricionales, entre otros.

Ambos tienen en común que cursan con una prolongación del intervalo QTc. El mismo representa un valor que mide la eficacia de la repolarización cardíaca. Este proceso está mediado por canales iónicos que se encargan de la entrada y salida de electrolitos favoreciendo de esta manera procesos tanto de despolarización como de repolarización.

Su importancia radica en que un defecto en los mismos favorece la presencia de situaciones clínicas como presíncope, síncope, convulsiones y hasta muerte súbita en una buena proporción de los casos, sin previo aviso. La franja etaria es extensa y depende de los factores involucrados y de las comorbilidades de base.

Con el avance de la medicina en el ámbito molecular, y con la experiencia de casos anteriores, se pudo establecer un extenso panorama que involucra la reelaboración de medicamentos y la detección precoz de alteraciones congénitas predisponentes.

El propósito de este trabajo es determinar la prevalencia de QTc prolongado en pacientes internados dado los síntomas que pueden llegar a producir, el escaso conocimiento para su medición en el ámbito médico y la poca o nula importancia que recibe en relación a lo que implica.

## INTERVALO QTC. GENERALIDADES

El electrocardiograma (ECG) es la representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón. El mismo cuenta con ondas, segmentos e intervalos<sup>1</sup>. El intervalo QT incluye el complejo QRS, el segmento ST y la onda T. Por lo tanto, es mayormente una medida de la repolarización ventricular (relajación cardiaca)<sup>2</sup>.

Las células cardiacas tienen la capacidad de contraerse y relajarse (despolarización y repolarización). Esto se da gracias a su capacidad de excitarse, es decir, responder a estímulos externos (químicos, térmicos, mecánicos o eléctricos) y generar una respuesta eléctrica (potencial de acción cardiaco), la cual se propaga a lo largo de su superficie con el fin de producir la contracción<sup>1</sup>. La célula miocárdica en reposo tiene un potencial de reposo, el cual es negativo. Esto se da principalmente por la relación existente entre el potasio intra y extracelular. El inicio de la contracción implica salir de su estado de reposo y entrar en acción (potencial de acción). Esto significa que la membrana de la célula miocárdica debe sufrir una despolarización temporal. Para este proceso los cardiomiocitos permeabilizan su membrana mediante la apertura de canales iónicos específicos que facilitan la movilización de ciertos electrolitos, entre ellos  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  y  $\text{Cl}^-$ <sup>3</sup>. El paso constante de electrolitos a través de estos canales (apertura y cierre) genera una corriente eléctrica capaz de producir un cambio en la polaridad (de potencial de reposo a potencial de acción) de los cardiomiocitos, la cual termina en la contracción y relajación de las mismas.

El periodo de contracción consta de 5 fases<sup>1</sup>:

- **Fase 0 de despolarización:** en el cual se define la amplitud del potencial de acción cardiaco. Ingresan grandes cantidades de  $\text{Na}^+$  al interior de la célula. Comienza la contracción

- **Fase 1 de repolarización rápida precoz:** se cierran canales de  $\text{Na}^+$  y se activan los de  $\text{K}^+$ . La contracción lentamente llega a su fin.
- **Fase 2 de repolarización lenta:** apertura de canales lentos de  $\text{Ca}^{+2}$  lo que favorece un largo potencial de acción cardiaco. Termina la contracción y comienza la relajación (repolarización)
- **Fase 3 de final de la repolarización:** se inactivan los canales de  $\text{Ca}^{+2}$  y se activan totalmente los canales de  $\text{K}^+$ . Es el fin del periodo contracción/relajación. Se activa canal iónico dependiente de energía (bomba) para introducir el potasio en exceso que quedó en el medio extracelular y liberar el exceso de sodio que quedó en el medio intracelular. De esta manera, se restablece la distribución electrolítica inicial.
- **Fase 4 intervalo entre final de un potencial de acción y el siguiente:** espacio entre la relajación final y la nueva contracción. En las células automáticas (nodo SA, nodo AV, His-Purkinje) existe mayor facilidad para iniciar la siguiente despolarización.

Estas etapas cuentan con un período refractario absoluto en el cual ningún estímulo es capaz de producir una respuesta y un período refractario relativo en el cual solo un estímulo muy intenso puede inducir a la contracción cardiaca<sup>1</sup>. Cuando se extiende el período de repolarización también se alarga el periodo refractario como respuesta adaptativa. Este es un mecanismo propio del organismo para asegurar una contracción.

Entre los muchos factores psicológicos y fisiológicos que afectan el intervalo QT, la frecuencia cardíaca juega un rol preponderante<sup>4</sup>. Bajo circunstancias normales, la duración de la repolarización depende de la frecuencia cardíaca. El intervalo QT es más prolongado a frecuencias

cardíacas más bajas, y menos extenso a frecuencias cardíacas más altas debido a una influencia directa del sistema neurovegetativo. Se estableció que el valor obtenido de QT puede variar  $\pm 10\%$ <sup>1</sup> (ver tabla 1).

<b>Tabla 1. Intervalos QTc y límites normales según frecuencia cardíaca</b>		
<b>Frecuencia cardíaca/min</b>	<b>Intervalo RR</b>	<b>QT (s) rango normal</b>
40	1,5	0,46 (0,41-0,51)
50	1,2	0,42 (0,38-0,46)
60	1	0,39 (0,35-0,43)
70	0,86	0,37 (0,33-0,41)
80	0,75	0,35 (0,32-0,39)
90	0,67	0,33 (0,30-0,36)
100	0,60	0,31 (0,28-0,34)
120	0,50	0,29 (0,26-0,32)
150	0,40	0,25 (0,23-0,28)
180	0,33	0,23 (0,21-0,25)
200	0,30	0,22 (0,20-0,24)

Por esta razón, han sido desarrolladas fórmulas para “corregir” el intervalo QT según la frecuencia de latidos por minuto (o la duración del intervalo RR), aunque ninguna es ideal<sup>4,5,6</sup>. Todas las fórmulas conocidas involucran como parte de su cálculo la frecuencia cardíaca. Algunas requieren la medición de varios pares QT-RR en varias frecuencias cardíacas para obtener un intervalo QTc confiable y por lo tanto no son fácilmente utilizables. Cualquier fórmula de corrección es probable que introduzca errores en la evaluación del intervalo QTc. Aunque no es conveniente minimizar este error, el intervalo QTc sigue siendo una herramienta útil para evaluar la incidencia de agentes externos (adquiridos) o internos (congénitos) de la repolarización cardíaca. Una de las fórmulas recientes que tiene buena aceptación es la de Fridericia<sup>4</sup>. Sin embargo, la más comúnmente usada sigue siendo la de Bazett, la cual utiliza el cociente entre el intervalo QT y la raíz cuadrada del intervalo RR<sup>5</sup>.



La medición se realiza desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T. De preferencia debe ser una onda T bien definida y no superpuesta con una onda U, la cual no forma parte de la medición. En pacientes con complejos QRS anchos se recomienda la medición del intervalo JT (desde el punto J hasta el final de la onda T) o QTc – QRS. El mismo sirve para la detección de la repolarización prolongada por defectos de la conducción ventricular<sup>7</sup>. La medida del intervalo QTc considera los complejos QRS como normales en todas las ocasiones<sup>1</sup>, por esta razón alteraciones en los mismos arrojarían falsos positivos.

Todavía no se sabe a ciencia cierta qué derivación considerar para una medición exacta y fidedigna, aunque se manejan algunas variables<sup>8</sup>. En DII los valores tienden a ser más uniformes. Otros sugieren usar la derivación en donde se observe con claridad el inicio de la onda Q y el final de la onda T. Esto se observa mayormente en V5 o V6<sup>5</sup>. Independiente de la medición, lo más importante es mantener un criterio uniforme de tal manera a obtener resultados adecuados y capaces de ser estudiados seriamente.

La velocidad del corrido del papel del ECG puede mantenerse a 25 mm/seg, aunque se demostró que a una velocidad entre 50 a 100 mm/seg las ondas tienen una mejor definición y claridad<sup>9</sup>. No hay recomendaciones particulares en cuanto a la amplitud de voltaje requerida o aconsejable para la medición, por lo que se considera el valor estándar (10mm/mV)

Existen 3 situaciones especiales en las cuales las mediciones realizadas no pueden ser las mismas<sup>5</sup>.

1. **Fibrilación auricular:** se debe considerar los primeros 10 latidos de una tira de ritmo (DII), tomar un QT promedio y luego corregirlo según la frecuencia cardiaca. Otro método es tomando el intervalo QT con el RR más largo y otro con el RR más corto y luego dividir cada una por la raíz cuadrada el intervalo siguiente y hacer un promedio. Dicho de una manera sencilla, hacer un promedio del QTc con el RR más corto y el más largo.

2. **Arritmia sinusal:** se considera el promedio de los QTc de los primeros 10 latidos, idéntico al método anterior.
3. **QRS prolongado:** se calcula mediante la obtención del intervalo JT (QTc-QRS)<sup>7</sup>. La otra opción, no tan difundida, es la de considerar el intervalo QT en su totalidad, pero en este caso hay que extender el límite de la normalidad hasta 0,50 segundos<sup>5</sup>.

Entre los casos especiales, también se menciona el hallazgo particular del Dr. Viskin. El mismo observó que el QT sufría variaciones de un día a otro, o en un mismo día dependiendo del ritmo circadiano, alterándose durante el ejercicio o incluso el ortostatismo (posición erecta o de pie). El mismo sugirió una medición que involucrara tanto el decúbito dorsal como la bipedestación. Se medía el QTc del paciente en posición basal y luego estando de pie. Esta última, para favorecer un QTc a una frecuencia cardíaca máxima. Se esperaba un minuto, se evaluaba nuevamente y debía aparecer el QTc con estiramiento máximo. Finalmente, se realizaba una última medición de la frecuencia cardíaca cuando la misma regresaba a su estado basal. El Dr. Viskin, encontró que a medida que aumentaba la frecuencia cardíaca, el intervalo QT no lo hacía en forma proporcional. Esto daba la imagen de un QT muy largo en comparación con el intervalo RR, dando la sensación de un “estiramiento”. Dicha prueba es especialmente útil en los casos de intervalo QT limítrofe (borderline)<sup>10,11</sup>.

El rango normal del QTc es igual en varones y mujeres hasta la adolescencia (0,37 a 0,44 seg). Luego sufre una pequeña variación en la etapa postpuberal, considerándose dentro de rango normal valores < 0,44 seg para varones y <0,46 para mujeres. Esta diferencia podría deberse al incremento de testosterona en los varones afectando la repolarización

precoz como consecuencia de la afectación de los canales de calcio y potasio. Estudios señalan que esta diferencia entre sexos se hace sustancialmente menor a mayor edad, lo que indicaría la relación hipotética planteada<sup>5,12</sup>. El rango de normalidad puede variar de un autor a otro<sup>9</sup>. Valores por encima del rango son altos predictores de lesiones arritmogénicas en el futuro e incluso la muerte, siendo en algunos casos, de manera súbita. Esta asociación se vio con mayor frecuencia mientras más alejados se encontraban del valor normal ( $>0,50$  seg), independiente del sexo<sup>6,13,14,15</sup>.

Valores por debajo del rango ( $< 0,36$  seg) podrían ser normales en hasta 2% de la población, pero en otro sector podría ser la evidencia de una patología denominada síndrome de QT corto (SQTC). Esta es una alteración hereditaria que afecta los canales iónicos involucrados en la repolarización cardíaca<sup>16</sup>.

El intervalo JT solo se utiliza en situaciones especiales. En esos casos sus valores normales son  $<0,36$ seg, pudiendo variar hasta  $<0,34$ seg<sup>6</sup>.

La verdadera importancia de la medición del intervalo QTc radica en 3 puntos principales: su desconocimiento, las consecuencias que implican su alteración y los cambios que se pueden implementar con su correcta interpretación.

**CONOCIMIENTO:** Es una medición relativamente sencilla y fácil. A pesar de esto, el médico general no está interiorizado con su importancia y mucho menos con su determinación. En un estudio se demostró que un número importante de profesionales de blanco no lo sabían medir y solo 36% lo hacía en forma correcta<sup>17</sup>. Esto incluso se extendía hasta especialistas (cardiólogos)<sup>18</sup>. No existen muchos estudios que contrasten el estado actual en lo que a conocimiento y manejo del mismo se refiere. Sin embargo, en el día a día se observa la poca o nula participación que se le da a este valor en la influencia de las decisiones acerca del paciente.

**CONSECUENCIAS:** son variadas y hasta en algunos casos, mortales. Se ha demostrado su influencia en lesiones arritmogénicas (torsión de puntas, fibrilación ventricular, etc)<sup>15</sup>, neurológicas (convulsiones, cefaleas, etc)<sup>18</sup>, cardíacas (presíncope, síncope, etc)<sup>9</sup> y muerte súbita cardíaca sin daño estructural previo<sup>13</sup>. Sus consecuencias pueden darse de forma completamente silente y en personas jóvenes sin ninguna patología de base<sup>19</sup>. Pero existen ciertas patologías que pueden predisponer su aparición (desnutrición, cirrosis, hipertensión arterial, diabetes mellitus, alteraciones electrolíticas, etc)<sup>20-24</sup>, siendo todas controlables desde un inicio. Esto otorga un valor aún mayor a la medición mencionada.

**APLICABILIDAD:** dado que su medición es fácil y rápida, prácticamente cualquiera lo puede calcular. Con la simple determinación se puede tener una idea de el potencial de riesgo del paciente y de la necesidad de recabar más datos, ya sea mediante una historia clínica más detallada, profundizando en los antecedentes personales y familiares, y un chequeo médico y laboratorio más extenso y profundo. En algunos lugares estos datos son utilizados para un análisis a profundidad de la implicancia de los factores externos involucrados, a modo de reestructurar la manufacturación de medicamentos, en caso de ser los predisponentes de la patología, o de crear estándares para guiar ensayos y políticas futuras<sup>26</sup>.

El entendimiento de esta medición desde los inicios de la práctica médica redituaría en importantes beneficios, tanto para el médico como para el paciente. El médico, puesto que adquiriría una herramienta importante en el entendimiento integral de su paciente, y el paciente, el cual será destinatario final de los beneficios de una mejor evaluación y seguimiento del tratamiento.

### **INTERVALO QTc PROLONGADO. GENERALIDADES**

El intervalo QTc prolongado es una alteración de la repolarización cardíaca. Esta puede verse alterada (acortada, prolongada o modificada). Entre las alteraciones que la prolongan y modifican se incluyen causas

primarias y secundarias. Estas últimas afectan la despolarización y debido a su conexión con la repolarización modificaría significativamente a la misma. Algunos ejemplos son: crecimiento ventricular, bloqueos de rama, síndrome de preexcitación, ritmo de marcapasos o extrasístole ventricular. La primaria se da por alteraciones a nivel del potencial de acción, entre las que se nombran isquemia miocárdica, pericarditis, miocarditis, alteraciones electrolíticas, fármacos, alteraciones del sistema nervioso central, hipotermia, cor pulmonale, feocromocitoma o alteraciones genéticas de los canales de membrana<sup>1</sup>. Estos factores pueden afectar directa o indirectamente al intervalo QT. En algunos casos pueden potenciarse<sup>15</sup>

Entre las alteraciones que acortan la repolarización destaca principalmente el SQTC, una canalopatía que se da a intervalos QTc cortos y favorece lesiones arritmogénicas<sup>16</sup>

Considerando esto, el intervalo QTc prolongado es una alteración primaria de la repolarización. Los elementos o situaciones que afectan la repolarización pueden, en mayor o menor medida, afectar dicho intervalo.

Como se mencionó, el intervalo QTc es una medición electrocardiográfica que evalúa la relajación cardíaca. Sin embargo, existe una entidad similar, pero a la vez diferente. Esta es el “Síndrome de QT prolongado” (SQTL). La misma es una alteración poco difundida hasta hace pocos años, pero a pesar de su escasa frecuencia fue tomando cada vez más importancia debido a su desenlace silencioso y fatal<sup>11</sup>. Su estudio se intensificó luego de muertes silentes en pacientes aparentemente sanos, sin comorbilidades y prácticamente sin sintomatología premonitoria<sup>9,19,27</sup>. Puede ser adquirida o congénita.

Su prevalencia varía de acuerdo a su etiología (congénita o adquirida). En algunos casos, las etnias o grupos poblacionales específicos muestran una mayor predisposición genética<sup>9</sup>. Oscila entre 1:10.000 a 1:15.000<sup>1</sup>. Algunos autores consideran un valor de 1:5000<sup>6</sup>. Estos valores podrían aumentar al incluirse casos subclínicos<sup>28,29</sup>. Según la Dra. Heather<sup>9</sup> la incidencia de su variante congénita es de 1:2.500, llegando incluso a

1:125 en ciertas comunidades específicas donde existe alta incidencia de intervalos prolongados de QT, sincopes a repetición o antecedentes familiares de muerte súbita, anteponiendo por sobre todo una predisposición genética superior al resto de la población.

Puede cambiar según las variables a ser consideradas. En un estudio realizado en Chile se observó que pacientes sin alteraciones electrocardiográficas previas tenían un 16% de QT prolongado, pero cuando se agregaba al cuadro bloqueos de rama, específicamente del lado izquierdo, su prevalencia aumentaba a 52%<sup>6</sup>.

La manera de diagnosticarla varía de acuerdo al tipo (congénito o adquirido). Sin embargo, existen alteraciones que se podrían ver en los 2 tipos. Consta de 3 elementos: QTc prolongado, alteraciones de la onda T y bradicardia sinusal<sup>1</sup>.

Algunos autores consideran suficiente para catalogar como SQTL que posea un intervalo QT prolongado, arritmia y taquicardia ventricular polimorfa<sup>30</sup>. Se vio que de entre todas ellas, la variable con mayor predicción de arritmias fue la del intervalo QTc prolongado<sup>15</sup>

### **SÍNDROME DE QTc CONGÉNITO (SQTL CONGÉNITO)**

Es largamente descrita en culturas orientales, sobre todo en el sureste asiático y países de la costa del Pacífico, incluso llegando a tener nombres específicos como “*bangungut*” en Filipinas, “*pokkuri*” en Japón y “*Lai Tai*” en Tailandia, pero en ninguno de los casos, sin poder asociar a una causa específica o definida<sup>31,32</sup>. Con los avances en la medicina molecular y la experiencia de los casos anteriores se pudo determinar que la misma es una alteración de nacimiento que afecta específicamente los canales iónicos responsables de la generación del estímulo eléctrico para la contracción y relajación cardíacas. Estos son regulados por genes específicos. El 80% de los pacientes con este síndrome presentan más de 500 mutaciones en 12 genes y a mayor combinación de mutaciones y polimorfismos funcionales el

fenotipo es más severo y el riesgo de un desenlace fatal es mayor<sup>9</sup>. Esta heterogenicidad dificulta la manifestación sintomática en muchos casos<sup>33</sup>. El primer gen involucrado era el HERG<sup>34,35</sup>, estableciéndose luego como el más frecuente de ellos. Se conocen varios subtipos, pero los más prevalentes son los primeros tres. Estos se encuentran hasta en 90% de todos los casos con diagnóstico genético<sup>11</sup>.

El control de la duración del potencial de acción ventricular está dado por el equilibrio entre la corriente interna y externa. La repolarización ventricular normal se da por el equilibrio entre las corrientes de entrada de sodio y calcio, y las corrientes de salida de potasio. Estas últimas se pueden agrupar en dos. Aquellas encargadas de la repolarización precoz ( $I_{TO}$ ) y las encargadas de la repolarización tardía ( $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{Kur}$ )<sup>11</sup>. Este retraso en la repolarización podría deberse a un aumento de las corrientes despolarizantes o por un descenso de las corrientes repolarizantes, mediada por los iones potasio. En la actualidad ambas condiciones se dan. Su salida al exterior se da por canales de potasio. El bloqueo a nivel de los mismos, se da por una alteración en los genes involucrados y frena esta corriente prolongando la repolarización. El canal afectado directamente es el  $I_{Ks}$ , el cual tiene una dependencia directa con el sistema nervioso central<sup>34</sup>. Esto favoreció una subclasificación según el daño de los canales involucrados. Los efectos de las mismas se pueden agrupar en: afección de la permeabilidad del canal, alteración de la activación del canal y disfunción en la inactivación<sup>11</sup>.

A pesar de tener una definición relativamente sencilla, su fisiopatología puede variar dependiendo del genotipo o incluso de un paciente a otro. Considerando los avances médicos y los casos previos se manejan 2 hipótesis sobre su origen: la alteración de los canales iónicos con modificación de su flujo y la consecuencia de la prolongación de la repolarización. Razón por la cual se la llama la “Enfermedad de los canales iónicos”<sup>11</sup>.

Dado que la TdP originada en la forma congénita, no así en la adquirida, se da por una descarga adrenérgica brusca. Considera un desbalance probable en la inervación simpática del corazón<sup>30</sup>.

La mayoría de los afectados son jóvenes, con una media de 24 años. Tienen historia de presíncope, síncope, bradicardia y antecedentes de taquicardia ventricular polimorfa. Los síncope solían asociarse con actividad física aguda, estrés emocional o defecto auditivo<sup>34</sup>.

A pesar de que hay entre 12-13 genes afectados y una gran variabilidad de mutaciones, secuencias y combinaciones, el fenotipo cuenta con 2 grandes tipos. Estos varían con la herencia y con la presencia o ausencia de pérdida auditiva neurosensorial<sup>5,36</sup>.

- **Romano-Ward:** es una alteración genética no ligada al sexo, que no salta generaciones (autosómica dominante). Puede resultar como consecuencia de mutaciones en cualquiera de los genes involucrados en el SQT1 congénito (LQT1-13)<sup>5</sup>. Se lo encuentra en la mayoría de los casos. Esta mutación se da mayormente en mujeres<sup>19</sup>.
- **Jervel-Lange-Nielsen (JLN):** es una alteración genética no ligada al sexo, que salta generaciones (autosómica recesiva, heterocigota). Asociada a sordera congénita. Puede resultar como consecuencia de mutaciones en solo una parte de los genes de la patología (LQT1-5)<sup>5</sup>.

Entre los subtipos genotípicos los más frecuentes son: SQT1, SQT2 y SQT3. Tienen características particulares y propias.

SQT1 es la forma más común de este síndrome. Se da por una mutación en el KCNQ1, el cual codifica el  $I_{Ks}$  (corriente de repolarización tardía). En este subtipo el síncope o la muerte súbita son desencadenados por el estrés físico o emocional. La prolongación del QT puede ser especialmente notoria durante o después del ejercicio. Puede haber problemas de audición.



SQTL2 se da por una pérdida de la función del KCNH2 (también conocido como HERG) que codifica el  $I_{Kr}$ . Síncope o muerte súbita puede ocurrir en reposo o con estrés y el desencadenamiento por eventos súbitos de ruidos fuertes como la alarma del reloj. La audición es normal.

SQTL3 se da por mutaciones que interrumpen la rápida inactivación de los canales cardiacos de sodio SCN5A. Como consecuencia, la corriente interna de sodio persiste anormalmente y prolonga el intervalo QT<sup>19</sup>. Se observó características electrocardiográficas propias. Sufren mínimos cambios dependiendo de los subtipos evaluados.

**QT prolongado:** A pesar de las múltiples variaciones se pudo evidenciar que un aumento de este intervalo tiene una sensibilidad de 100%. Siendo el más efectivo de los métodos y el mejor predictor de complicaciones futuras.

**Morfología de la onda T:** Se pudo observar variaciones según el tipo de gen afectado. El SQTL1 tiene una onda T pronunciada o con un inicio tardío. SQTL 2 con una onda T de baja amplitud o ancha. El SQTL 3 aparición más tardía de la onda T y en el LQT 7 se vio la onda T junto con una onda U.

**Alternancia de la onda T:** ondas T con muescas, anchas o pequeñas con variación entre una derivación y otra. Pero en un estudio donde se evaluaron 4656 pacientes se observó que solo 1,3% de los pacientes presentaba dicha alteración y había una fuerte asociación con la amplitud del QT. Su aparición no se relaciona necesariamente con eventos cardiacos<sup>5</sup>.

**Dispersión del QT:** Su relación con las arritmias ventriculares todavía es controversial. Algunos autores toman como referencia 0,055seg como límite para el desarrollo de arritmias ventriculares críticas (taquicardia ventricular, TdP, eventos cardiacos)<sup>37,38,39</sup>.

La variabilidad en la repolarización ventricular se denominó “Dispersión del QT”, la cual es el valor medido entre el QT máximo y el QT mínimo obtenido en un ECG estándar de 12 derivaciones. Este fenómeno electrocardiográfico puede tener varias etiologías. Entre ellas, variaciones en la frecuencia cardíaca, el ritmo, excitabilidad de las células cardíacas, influencias neurovegetativas, desequilibrios electrolíticos o alteraciones morfológicas del corazón, que van desde un corazón con isquemia y necrosis, hasta uno completamente sano. L

os valores son cambiantes, pero todos los investigadores establecieron como punto de corte 65 mseg. Como máxima diferencia entre los valores medidos del QT en un ECG de 12 derivaciones, siendo lo habitual encontrar una variación entre 30 y 65 mseg. En la mayoría de las veces, sin alteraciones importantes<sup>37,40</sup>. Una dispersión aumentada o excesiva trae como resultado una prolongación del periodo vulnerable y un aumento en la susceptibilidad a las arritmias malignas<sup>8</sup>.

Estos valores definidos en la dispersión del QT, en algunas circunstancias estaban relacionados como factor pronóstico y terapéutico. Como ejemplo, se nombra la disminución de los valores como consecuencia de la trombólisis exitosa en casos de infarto agudo de miocardio donde se observaba que una intervención realizada en tiempo y forma incidía positivamente en la disminución de la dispersión del QT, alejando la posibilidad de arritmias u otras alteraciones vitales<sup>37</sup>.

**Diagnóstico:** El enfoque diagnóstico de SQTL incluye la evaluación de la situación clínica específica ( evento cardíaco , un familiar asintomático , o sea, hallazgo casual de prolongación del intervalo QT ) y la evaluación de las características del ECG descritos anteriormente. Los síntomas de torsades de pointes en pacientes con SQTL incluyen palpitaciones, síncope , convulsiones y paro cardíaco. En algunos casos, la prueba adicional es necesaria.

- Síncope, presíncope o muerte súbita se evalúa cuidadosamente y se obtiene historia familiar cuidadosa.
- Excluir causas secundarias de SQTL adquirida.
- Examinar ECG para evaluar duración intervalo QTc y morfología onda T, dispersión del QT (no determina las decisiones) y ECG a familiares de primera línea
- Realizar prueba de ejercicio. QTc prolongado luego del 4to min de recuperación posterior a la prueba. Especif. Para LQT1-2\*
- Calcular el Score de SQTL\*

**Puntaje de SQTL:** Denominado Score de Schwartz, fue desarrollado en 1985 por el Dr. Schwartz a fin de poder estratificar de manera efectiva el riesgo de padecer un SQTL. Sufrió varias revisiones a lo largo del tiempo (1993,2006,2011). Incluye el intervalo QTc y otros factores clínicos (Tabla 2)

<b>Tabla 2. Score de Schwartz</b>	
Hallazgos electrocardiográficos	
QTc (mseg.)	
>480	3
460-470	2
450-460	1
QTc (4 <sup>to</sup> min. post ejercicio)	
>480	1
TdP	2
Alternancia de la onda T	1
Morfología onda T ( Min. 3 derivac.)	1
Hallazgos clínicos	
Síncope	
Con stress	2
Sin stress	1
Historia familiar	
Miembro con SQTL conocido	1
Muerte súbita cardiaca no explicable en familiares directos < 30 años	0,5

Valores  $\leq 1$  baja probabilidad de incidencia de SQTL, Valores 1,5-3 riesgo intermedio;  $\geq 3,5$  alto riesgo de incidencia de SQTL.

Se probó la exactitud de la versión 1993 con 513 familiares de 77 pacientes, se encontró 208 portadores, de los cuales 41 (19%) eran de alto riesgo, 75 (38%) riesgo intermedio. En caso de que el riesgo sea intermedio se indica seguimiento clínico cercano y estudios adicionales<sup>5</sup>.

**Prueba de ejercicio:** Como se describió anteriormente, la frecuencia cardiaca afecta inversamente el intervalo QT. En pacientes con SQTL (específicamente LQT1-2) fallan en acortarse correctamente<sup>5</sup>.

- LQT1: Se acorta menos de lo normal con ejercicio y luego se aleja mucho<sup>41</sup>.
- LQT2: Se acorta de más con el ejercicio y luego se aleja en exceso (4min. Después)
- LQT3: Es el que más se acorta con el ejercicio

Esto explica cómo algunos eventos cardiacos son más propensos a darse en ejercicio (LQT1) y otros durante el descanso o sueño (LQT3)

La frecuencia cardiaca aumentada luego de la recuperación de la prueba de esfuerzo es un marcador de actividad vagal y marcador de riesgo aumentado de eventos cardiacos en pacientes con LQT1. Es por eso que se realizo un extra de ejercicio explosivo de 1min para evaluar la variación en pacientes con valores limites. Y se constato que un aumento de  $\geq 85$  mseg. Entre el reposo y el ejercicio es sensible y específica para SQT.

Esta prueba puede ayudar a identificar SQT en familiares asintomáticos de pacientes con esta patología.

**Estudios adicionales:** Entre los cuales se comentan pruebas genéticas, monitoreo ambulatorio, prueba de drogas, inmersión facial<sup>5</sup>.

- **Pruebas Genéticas:** Detectan mutaciones en 75-80% de los evaluados. Puede hacer el diagnostico cuando hay dudas, sobre todo para afectación familiar, y tiene utilidad pronostica y terapéutica al determinar el gen involucrado.  
Se recomienda específicamente en pacientes con criterio clínico para determinar el genotipo específico, en pacientes con SQT con criterio clínico "borderline" para confirmar; en familiares asintomáticos de pacientes con SQT congénito<sup>5</sup>.
- **Monitoreo ambulatorio:** Intervalo QT y las características del ECG puede variar con la actividad o dependiendo del momento del día, como respuesta a eso una monitorización

electrocardiográfica ambulatoria (Holter) puede ayudar a establecer el diagnóstico y aclarar casos “borderline”. Pero incluso pacientes con SQTl pueden tener un ECG normal o pacientes sanos pueden tener QTc prolongado, por esta razón debe ser interpretado con cautela (puesto que no hay estandarización de los parámetros del holter). Debe utilizarse como información auxiliar<sup>5</sup>.

- **Estudio Electrofisiológico:** Estimulación cardíaca programada. La aparición de arritmias con este estudio no es específico de pacientes con SQTl<sup>5</sup>. Aunque se pudo observar cierta utilidad en otras canalopatías como síndrome de QT corto, síndrome de Brugada, entre otros<sup>42</sup>.
- **Prueba de drogas:** Útil para diferenciar pacientes sospechosos. Las drogas más comúnmente usadas son agonistas B adrenérgicos (isoproterenol) y epinefrina, entre otros. Tiene la ventaja de que no produce artefactos por movimientos en la prueba de ejercicio, y puede ser realizada por personas incapaces de realizar la prueba física ( como niños o aquellos con lesiones ortopédicas)<sup>5</sup>
  - ✓ **Epinefrina:** Se utiliza esta droga para inducir un aumento de la frecuencia cardíaca, y evaluar la extensión del intervalo QT tras este estímulo vagal. Se administran dosis ascendentes. Se observa prolongación de QTc y en QT no corregido en LQT1, no así en LQT2 y 3. Se observó una respuesta paradójica con el QT no corregido a dosis bajas, pero esto no es específico puesto que a dosis un poco más elevadas la respuesta paradójica también se observa en pacientes sanos

- ✓ **Adenosina:** Se la administra a dosis ascendentes hasta llegar a bradicardia, bloqueo o síntomas relacionados. Los pacientes con SQTL tuvieron menor acortamiento del QTc en la bradicardia y mayor prolongación en la taquicardia refleja que sigue a la infusión de adenosina

### **SINDROME DE QTc ADQUIRIDO (SQTL ADQUIRIDO)**

Muchos pueden ser los factores involucrados en el mismo. Entre las más frecuentes se destaca el uso de fármacos (antipsicóticos, quinolonas, anticonvulsivantes, etc), electrolitos (hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia), y algunas enfermedades en particular que se detallaran más adelante. Además, puede sobreexpresar una alteración congénita de base.

Los avances en su detección y en la determinación de los fármacos relacionados resulto favorable para restringir aquellos que prolongan el intervalo QT, o en caso de drogas de uso obligatorio, para un monitoreo y seguimiento más estricto<sup>13</sup>. Algunos medicamentos se han retirado del mercado en los Estados Unidos y en otros países, por riesgo aumentado de TdP (por ejemplo, cisaprida, terfenadina, astemizol ). Existen listas de drogas específicas que prolongan el intervalo QT<sup>15</sup>. Su asociación con otros con similares características puede tener un efecto potenciador, más allá del uso individual<sup>43</sup>. Disfunciones en el metabolismo y eliminación (por ej: cirrosis e insuficiencia renal) favorecen la permanencia de medicamentos nocivos y la aparición de síntomas probables.

La determinación del riesgo absoluto y comparativo de los muchos medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT es difícil. La mayoría de datos disponibles proviene de informes de casos o pequeñas series observacionales<sup>15</sup>.

Existen diferencias fisiopatológicas entre las formas adquiridas y congénitas. No son un criterio absoluto, pues pueden variar según el subtipo congénito, pero sirven de referencia.

En la forma adquirida, la taquicardia ventricular polimórfica más comúnmente se precipita por una “secuencia larga-corta del intervalo RR”. El mismo está causado por un latido ventricular prematuro seguido de una pausa compensadora. Puede ocurrir en asociación con bradicardia o pausas frecuentes. Por esta razón, a la forma adquirida también se la llama SQTL “dependiente de pausa”.

En la forma hereditaria o congénita, en particular en ciertos genotipos, TdP normalmente se da por un estímulo adrenérgico repentino. Estos pacientes se considera que tienen un SQTL “catecolamina dependiente”<sup>30</sup>

Principales desencadenantes de arritmias:

- **Bradicardia:** Frecuencias cardíacas lentas se asocian con un aumento de la inactivación de la corriente de salida de potasio y una reducción en el Na-K-ATPasa. También aumentan la actividad de ciertos fármacos antiarrítmicos sobre la repolarización (es decir, la repolarización y el intervalo QT son más prolongados). Esta propiedad se llama dependencia
- **Hipopotasemia:** Niveles bajos de potasio hacen que la bomba Na-K-ATPasa no tenga sustrato suficiente para mandar al interior de la célula cardíaca, por lo que se prolonga la repolarización.
- **Fármacos antiarrítmicos:** Agentes antiarrítmicos clase IA bloquean ambos canales de sodio y potasio, mientras que los fármacos de clase III bloquean los canales de potasio. Se esperaría que el bloqueo de canales de sodio acorte la duración del potencial de acción, mientras que el bloqueo de los canales de potasio prolongue la duración de la misma. En frecuencias cardíacas lentas y



concentraciones normales de drogas de Clase IA, la actividad bloqueante del canal de potasio predomina sobre el efecto en el canal de sodio

A diferencia del congénito, este se da con mayor predominio en personas mayores, con ciertas comorbilidades y con uso concomitante de medicamentos<sup>44</sup>.

## MEDICAMENTOS

La lista de medicamentos que lo prolongan es muy extensa, llegando actualmente a más de 300. La lista incluye antiarrítmicos, antihistamínicos, macrólidos, algunas drogas psicotrópicas, entre otras<sup>15</sup>. Como parámetro de medición se utiliza una relación que mide la concentración terapéutica libre en plasma versus la concentración que inhibe un 50% de los canales de potasio. En otras palabras sería la relación entre la dosis terapéutica del fármaco y la necesaria para bloquear canales  $K^+$  (50% de ellos). A mayor valor, mayor frecuencia de muerte súbita, TdP, arritmias ventriculares malignas, etc<sup>15</sup>

Se vio mayor incidencia en drogas psicotrópicas<sup>15</sup>. No se relacionan con antecedentes de consumo de estos medicamentos, sino más bien a un inicio reciente. Y también se vio mayor predisposición en el género femenino.

Aunque su incidencia sigue siendo baja (3%), se cree que estos valores pueden estar subestimados por la dificultad que implica evaluar la implicancia de la combinación entre sí de diferentes medicamentos, la duración de consumo y la predisposición por otras patologías de base<sup>15</sup>. Entre los fármacos psicotrópicos el de mayor riesgo es el haloperidol. La administración intravenosa es la de mayor predisposición, aunque también altas dosis vía oral también pueden generar el mismo efecto<sup>15</sup>. Su extendido uso dificulta diferenciar específicamente la causa. Se recomienda que cuando la administración sea intravenosa no haya electrolitos bajos ( $K^+$  y  $Mg^+$ ), uso concomitante de otras drogas que prolonguen el QT, SQTL

congénito, alteraciones cardiacas e hipotiroidismo. Aunque en menor proporción, también se encuentra la metadona. Importante en tratamientos de desintoxicación por drogas<sup>15</sup>.

Entre las drogas antiarrítmicas la incidencia es relativamente la misma (0,8-4%)<sup>15</sup> Su uso podría extender los valores del QT hasta 50 mseg. Se supone, pero no se ha demostrado, que incluso un pequeño aumento inducido por fármacos en el intervalo QT en una población indica un cierto riesgo de torsade de pointes si están expuestos gran número de pacientes<sup>19</sup>. Incluso algunos medicamentos fueron sacados del mercado con una prolongación del QT de solo 5 a 10 mseg<sup>45,46</sup>. La más frecuente es el Sotalol, la cual tiene incluso mayor efecto en mujeres que en varones. La quinidina es otra del grupo y su mayor efecto se da por la actividad de su metabolito activo. Por esta razón, pacientes con un metabolismo hepático acelerado (acetiladores rápidos) son más propensos a desarrollar síntomas. Entre los citados también se encuentra la amiodarona, con alta incidencia en la prolongación del QT, pero aun mayor cuando se combina con antiarrítmicos o bajos niveles de potasio<sup>15</sup>.

Entre los antibióticos, destaca la eritromicina. Su metabolismo se da por la vía CYP3A4. Y los medicamentos que inhiben (diltiazem, verapamilo, antifúngicos azoles) esta vía, potencian su efecto<sup>15</sup>.

Entre otros medicamentos relacionados se encuentra el trióxido arsénico, importante en el tratamiento de la Leucemia Promielocítica<sup>15</sup>. A diferencia de otros fármacos, bloquea los dos canales de potasio (IK<sub>s</sub> e IK<sub>r</sub>), siendo similar su efecto al SQT1 y SQT2 juntos.

Teniendo en cuenta la importante extensión de los medicamentos mencionados, hay que considerar ciertos aspectos a la hora de su administración<sup>15</sup>.

- Evitar altas dosis o concentraciones que prolonguen el QTc,
- Infusiones intravenosas rápidas

- Evitar el uso de más de una droga que prolongue el QT o de una droga que prolongue el QT con otras que disminuyan el metabolismo
  - Los diuréticos pueden ser un factor de riesgo cuando haya alteraciones electrolíticas de base o insuficiencia cardiaca
  - Alteraciones electrocardiográficas
  - Sexo femenino, edad avanzada, alteraciones cardiacas (HVI, infarto de miocardio), y alteraciones en el metabolismo (Cirrosis, insuficiencia renal)

El sexo femenino se considera de alto riesgo en la aparición de arritmias. Probablemente por la influencia de hormonas sexuales, disminuyendo la frecuencia cardiaca y potenciando el bloque de los canales  $IK_r$ <sup>15</sup>.

### ESTADO NUTRICIONAL

Este puede tener una amplia heterogenicidad. Dependiendo del contexto socioeconómico, la edad de los pacientes, el sexo, contextura física, entre otros. A pesar de las diferencias, puede estar relacionado con una mayor prolongación en el intervalo QT. El índice de masa corporal (IMC) estaría directamente relacionado con el trofismo de la musculatura en el ventrículo izquierdo<sup>47</sup>. Un menor desarrollo nutricional, resultaría en un IMC menor, por consecuencia tendría un ventrículo izquierdo menos desarrollado. En una prueba realizada con pacientes que sufrían anorexia nerviosa se constato aumento de la dispersión del QT y QTc prolongado<sup>47</sup>. El aumento en la dispersión del QT se da como consecuencia de la malnutrición asociada. Esta puede dar lugar a alteraciones histológicas y de las fibras musculares cardiacas. Y justamente, el cambio en la orientación, estructura o geometría de las fibras musculares cardiacas o variaciones en el flujo cardiaco o del contenido acuoso como se describe en corazones hipotróficos. Esto favorecería una repolarización no homogénea.

Pacientes caquéticos o desnutridos pueden tener muchas patologías asociadas, que van desde mala alimentación hasta hábitos desordenados. Considerando la variabilidad de su etiología, es difícil a ciencia cierta establecer un parámetro fijo que delimite la incidencia del IMC. Es por eso, que como método orientador se toman elementos individuales o aislados para su estudio<sup>47</sup>.

## ENFERMEDADES

La lista de enfermedades o comorbilidades de base que pueden predisponer el cuadro arritmógeno es extenso. Incluyen alteraciones cardíacas y no cardíacas (Entre las cuales se mencionan las que afectan directamente el metabolismo corporal)<sup>15</sup>.

Las cardíacas incluyen HVI, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio, con una menor frecuencia. Las no cardíacas incluyen los accidentes cerebrovasculares (Hemorragicos e isquémicos)<sup>15</sup>.

Pacientes diabéticos también pueden tener alteraciones cardíacas estructurales y funcionales, independiente de aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o cardiopatía de base. Llamada también cardiomiopatía diabética. Esto puede producir alteraciones cardíacas y electrocardiográficas específicas como remodelado eléctrico, remodelado metabólico y remodelado anatómico con pérdida progresiva de cardiomiocitos lo cual resulta en alteración en la contractilidad y un riesgo aumentado de padecer arritmias letales. El remodelado eléctrico se evidencia en la mayoría de los casos como un QTc prolongado. Incluye pacientes con DM tipo1 y 2. Y tiene una prevalencia clínica de hasta el 25%. Se demostró que el exceso de glucosa en sangre junto con otros elementos (FNT  $\alpha$ , Ceramida y Ros) se puede acumular en las células miocárdicas. Esto afectaría directamente los canales  $IK_r$  y el gen que lo codifica (HERG) prolongando peligrosamente el QTc. produciendo o aumentando directamente el riesgo de arritmias ventriculares o muerte súbita<sup>20</sup>.

La suma de alteraciones metabólicas y daños en la señalización de la insulina afectan el metabolismo de la glucosa y producen un aumento de componentes alternativos tóxicos. La disminución del daño fue notable cuando se aplicó insulina a los pacientes afectados. Disminuyeron las alteraciones del ritmo, las incidencias de muertes súbitas, y las arritmias malignas. Pero aun con tratamiento, la prevalencia de alteraciones en comparación con pacientes sanos era prácticamente el doble<sup>20</sup>.

Los ACV tienen alta incidencia. Se vio un mayor predominio de las hemorragias subaracnoideas seguido de los hematomas intraparenquimatosos y quedando en último lugar los acv isquémicos<sup>15</sup>. También se pudo comprobar asociación con la hemorragia subaracnoidea, específicamente aquella dada por ruptura aneurismática. La incidencia de alteraciones electrocardiográficas va de entre 40% a 100%, siendo el QTc prolongado una variable de mal pronóstico<sup>27,48</sup>. En 1947 se pudo comprobar la primera relación entre HSA y alteraciones electrocardiográficas. Estas podían ser depresión del segmento ST, onda T negativa y prolongación del intervalo QT. Todos estos cambios se debían a un exceso de liberación catecolaminérgica producto de la afectación vascular del hipotálamo. El efecto irritativo y mecánico de la sangre afecta su función. Se pudo comprobar que los pacientes que tenían un desenlace favorable de su cuadro neurológico presentaban una disminución notoria del intervalo QT<sup>27</sup>.

Se cree que las primeras manifestaciones se pueden observar entre las 48 a 72 hrs dependiendo de los autores<sup>27</sup>. La mayor prevalencia se da en mujeres. No se sabe con exactitud la causa. Se cree que la influencia hormonal jugaría un rol preponderante en dicha distribución.

Las alteraciones cardiacas por sí mismas también pueden ser causa de alteraciones electrocardiográficas. Una baja fracción de eyección hace que el corazón no distribuya adecuadamente la sangre a todo el cuerpo, incluido el cerebro. Esto hace que se busquen otros caminos. Allí

empieza a sintetizarse glucosa por vías anaerobias y como consecuencia final se tiene una acumulación de ácido láctico. Esto disminuye el pH del medio generando un ambiente ácido. Es justamente este ambiente ácido el que actúa bloqueando los canales potasio. A partir de allí el riesgo de desarrollar una complicación neurológica ya es mucho más frecuente<sup>49</sup>.

Se vio que existe una relación directa entre la enfermedad renal crónica y las enfermedades cardíacas. Esta relación es bidireccional. La enfermedad renal significaría un riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular, y la enfermedad cardiovascular sería un riesgo para enfermedad renal. Según algunos estudios se demostró que existe una relación cercana entre arritmias e insuficiencia. Específicamente por una alteración en la concentración del  $\text{Ca}^{+2}$  y  $\text{K}^{+}$ <sup>50</sup>. Entre las causas se describe como probables causantes: gran cantidad de potasio o remoción rápida, sobrecarga intracelular de magnesio, subdializado de calcio, y pacientes con infarto agudo de miocardio, presencia de enfermedad isquémica del corazón, hipertrofia ventricular izquierda en pacientes en HD<sup>51</sup>.

Los pacientes cirróticos tienen un amplio espectro de alteraciones circulatorias, como el aumento del gasto cardíaco, reducción de la resistencia vascular sistémica y un aumento de la distensibilidad vascular sistémica<sup>52,53</sup>. Las mismas pueden originar alteraciones electrocardiográficas, entre las cuales la más común es la prolongación del QT<sup>24,25</sup>. Esto puede darse específicamente por una alteración en la estimulación de los receptores adrenérgicos  $\beta$ . Esta relación directa se pudo observar al hacer trasplantes hepáticos y comprobar una disminución sustancial en la prolongación del QT<sup>54,55</sup>. Considerando el riesgo de padecer complicaciones cardíacas, se plantearon estudios paraclínicos. De ellos, el ecocardiograma fue uno de ellos. Se observó, que una sobrecarga cardíaca era el principal indicador como predictor de QT prolongado. Esto se veía

mayormente en hombres, siendo la relación entre ambos sexos bastante similar<sup>56,57</sup>.

Considerando la alta correlación que existe entre el QT prolongado y la cirrosis, se considera perentorio realizar estudios paraclínicos, entre ellos el ecocardiograma, específicamente en aquellos pacientes con cirrosis avanzada.

## ELECTROLITOS

El potasio es el principal afectado en este proceso. Es conocida la relación que existe entre arritmias cardiacas y la disminución de la concentración de este electrolito. Las manifestaciones se suelen dar con valores por debajo de 3 meEq/L. El grado de bloqueo de la corriente de potasio depende de la concentración extracelular de potasio. Bajas concentraciones del mismo aumentan el bloqueo por parte de la droga consumida, mientras que existe una resistencia relativa al bloqueo cuando los niveles extracelulares de potasio son elevados, Esta relación podría explicar el efecto reverso del uso-dependiente de estas drogas<sup>30,58</sup>. En caso de descenso brusco o factores predisponentes la cifra puede elevarse ligeramente. Algunas de estas asociaciones se dan con el uso de digitálicos, alteraciones cardiacas previas, baja concentraciones de calcio y magnesio, entre otros. La asociación específica se daba con alteraciones del magnesio además del uso de medicamentos que prolongan el QT (específicamente antiarrítmicos)<sup>58</sup>, pueden potenciar el efecto arritmogénico<sup>59</sup>. Pacientes que consumen medicamentos conocidos prolongadores del QT pueden tener, según algunos estudios, una incidencia moderada de alteración de estos electrolitos (27%)<sup>15</sup>. El potasio al tener su mayor concentración en el interior celular es el principal protagonista en los procesos de contracción y relajación cardiacos. Una disminución en su concentración en el espacio extracelular genera un bloqueo de canales de potasio ( $I_{K_r}$ ), el cual se ve potenciado por los medicamentos.

Los canales de potasio codificados por genes y mediados por el HERG actúan no solo sobre el  $I_{Kr}$ , sino también tienen un rol protector contra los estímulos prematuros no deseados en la repolarización.

De esta manera, tanto antibióticos, como diuréticos pueden afectar su concentración.

## **Complicaciones**

### **MUERTE SÚBITA**

Aproximadamente 5% de las muertes súbitas cardiacas no tienen una causa morfológica estructural, asociado específicamente con el síndrome de arritmia súbita fatal. En muchos de los casos evaluados dichos eventos se daban de noche. Ciertas teorías sugieren que dicho evento se podría dar por una disminución de la frecuencia cardiaca, lo cual llevaría a un aumento del intervalo QT. El mismo acarrearía un riesgo aumentado, sobre todo en aquellos pacientes con antecedente de síncope a repetición o historia familiar de muertes súbita, de hacer una arritmia, específicamente fibrilación ventricular o "Torsade Pointes". También se pudo observar un aumento de la incidencia en pacientes que realizaban ejercicios intensos o sometidos a estrés emocional. Lastimosamente muchas de estas situaciones solo pueden descubrirse después del evento fatal, dado que pueden presentarse sin síntomas premonitorios o alteraciones electrocardiográficas<sup>31</sup>.

### **TORSADES DE POINTES (TDP)**

Es una forma de taquicardia ventricular polimórfica, con una frecuencia cardiaca mayor a 100 por minuto. El complejo QRS sufre alteraciones progresivas y cíclicas de su eje alrededor de la línea isoeléctrica en forma de vueltas. De ahí su nombre

Puede darse tanto en la forma congénita como en la adquirida. Estos eventos son de corta duración y de terminación espontánea. Muchos la presentan con cada vez mayor frecuencia, aumentando el riesgo de llegar a fibrilación ventricular<sup>15</sup>.



Existe cierta variación entre el inicio de la TdP en las formas adquiridas y congénitas.

En la forma adquirida se asocia a frecuencias cardíacas bajas y las congénitas, a descargas adrenérgicas súbitas (ej: ejercicio, emociones intensas, etc)<sup>15</sup>

Entre las de causa medicamentosa se encuentran los antiarrítmicos como los más frecuentes. Su incidencia es más fácil evaluar que con otras drogas, puesto la gran mayoría se administra en ambientes hospitalarios y donde el monitoreo es continuo. Ciertos factores como la insuficiencia cardíaca y la baja fracción de eyección se describieron como factores potenciadores<sup>15</sup>.

### ARRITMIAS MALIGNAS

El bloqueo AV es una manifestación relativamente infrecuente. Inicio probable en la etapa fetal en forma de bradicardia. Incidencia es de 4-5%. Su aparición puede explicarse por la exagerada duración de los potenciales de acción. Hasta el momento tres genes han sido asociados con este grave fenotipo: HERG, (SQTL2)<sup>60,61</sup>, SCN5A(SQTL3)<sup>62</sup> y CACNA1 (SQTL8)<sup>63</sup>.  
todas variedades del subtipo congénita

### PRONÓSTICO

El riesgo vital es un muy amplio (15-70%), pudiendo verse involucrados una serie de variables entre las que se nombran el gen afectado, edad, sexo y la extensión del intervalo QT<sup>9</sup>. Los primeros 2 años posteriores al primer evento cardíaco son los de mayor riesgo. El tratamiento adecuado puede reducir notoriamente la mortalidad de esta patología, dependiendo del tipo de gen afecto o de la causa extrínseca que la produzca.

El no cumplimiento de la medicación o la exposición con drogas que inducen a QT prolongado está asociado con importantes eventos

cardiacos. Porque se ha demostrado que con un cumplimiento estricto de la medicación y evitando las drogas específicas relacionadas con el SQTl la sintomatología y los eventos fatales pueden reducirse casi al mínimo. En vista a la evidencia, una vez que se detecta la mutación genética se debe iniciar el tratamiento, incluso si el paciente esta asintomático<sup>9</sup>.

# OBJETIVOS

## Objetivo general

- Determinar la prevalencia de QT prolongado en pacientes internados

## Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de los pacientes con QTc prolongado
- Describir los valores de las ondas, segmentos e intervalos en pacientes con QT normal y prolongado
- Determinar las patologías asociadas al QTc prolongado en pacientes internados
- Determinar los fármacos relacionados con el QTc prolongado
- Describir la incidencia de alteraciones electrolíticas en el QTc prolongado
- Determinar la incidencia de óbito en los pacientes con QTc prolongado

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio:**

Observacional, descriptivo, de corte transversal, prospectivo, con componentes analíticos.

### **Población enfocada:**

Varones y mujeres, mayores de 16 años, con ECG actual.

### **Población accesible:**

Pacientes internados en el Servicio de Clínica Medica y salas de Urgencias del Hospital Nacional de Itauguá en el intervalo de tiempo de agosto del 2014 a octubre 2014.

### **Criterios de inclusión:**

ECG de 12 canales

### **Criterios de exclusión:**

Pacientes con diagnóstico previo de Síndrome de QT prolongado congénito o adquirido

Pacientes con electrocardiogramas poco visibles o con artefactos

Pacientes que hayan sido sometidos a maniobras de resucitación cardiopulmonar reciente

Pacientes portadores de marcapaso

### **Mediciones**

- Edad
- Sexo
- Uso de anticonvulsivantes, antibióticos, antiarrítmicos

- Variables electrocardiográficas: medición de QT y QT corregido, ritmo, frecuencia cardíaca, eje eléctrico, rotación del eje eléctrico, intervalo PR, intervalo RR

### **Instrumentos de medición:**

Electrocardiogramas completos (12 derivaciones) realizados por el autor y colaboradores capacitados

Regla electrocardiográfica con escala milimetrada para medición de frecuencia cardíaca e intervalos.

### **Métodos:**

Se utilizó un electrocardiógrafo calibrado de 12 derivaciones a una velocidad de registro de 25 mm/seg y con una amplitud de 10 mm/mV. Para la medición se consideraron trazados con ritmo sinusal y no sinusal. Se consideró como sinusal a los trazados con evidencia de onda P y no sinusal a aquellos con ausencia de la misma.

Se consideró como eje conservado un valor de  $-30^\circ$  a  $+110^\circ$ , siendo mayor al límite superior como desviado a la derecha y el mayor al límite inferior como desviado a la izquierda. Se consideró rotación antihoraria cuando la transición de las precordiales se encontraba en V1, V2 (derivaciones precordiales derechas) y rotación horaria cuando la transición se daba en V5, V6 (derivaciones precordiales izquierdas).

Se consideró como bloqueo AV a valores de PR mayores a 0,20 segundos.

La duración del intervalo QT fue medida en las derivaciones D1, aVL, V5 y V6 desde el comienzo del complejo QRS hasta el término de la onda T, excluyendo la onda U, utilizando los valores de la derivación con cifras de QT más elevada. Para el cálculo del QTc se calcularon separadamente los valores de QT y RR con la regla electrocardiográfica y luego se aplicó la fórmula de Bazett. Se definió como QTc prolongado un valor  $\geq 0,44$

segundos para varones y  $\geq 0,46$  segundos para las mujeres. Para aquellos con ritmo no sinusal se midió el intervalo QT con el RR más largo y otro con el RR más corto y luego se dividió cada una por la raíz cuadrada del intervalo siguiente y se hizo un promedio de los valores obtenidos. Se consideró el intervalo JT prolongado para un valor  $\geq 0,36$ seg

El diagnóstico de crecimiento ventricular izquierdo (HVI) fue hecho usando el índice de Sokolow, con valores de  $R_{5-6} + S_{1-2} \geq 35$ mm ó  $R_{5-6} \geq 27$ mm ó  $R_{aVL} \geq 11$ mm.

Se determinaron los principales medicamentos relacionados con la prolongación del QT, así como también los diagnósticos más relacionados con el QTc prolongado.

Se registraron valores de los 3 principales electrolitos ( $K^+$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $M^{+2}$ ), pero no todos los pacientes contaban con la totalidad de los mismos al momento del ECG.

### **Gestión de datos:**

Se diseñó una planilla electrónica (*Excel 2007*) para la recolección de datos de los electrocardiogramas, medicación y antecedentes previos obtenidos de las fichas de pacientes internados. La información obtenida fue procesada con un programa de estadísticas descriptivas *Excel 2007* y *Epi Info 7*. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes y las cuantitativas en medias  $\pm$  DE. Para el análisis de datos se utilizó la prueba de Chi cuadrado para las variables nominales y la prueba de ANOVA para las variables cuantitativas. Se consideró significativo todo valor de  $p < 0,05$ .

### **Cálculo de tamaño de muestra:**

Se utilizó el programa estadístico *Epi info 7*. Para un universo de 360 pacientes, proporción esperada de 20% de QTc prolongado, IC 95%, efecto de diseño =1, el tamaño mínimo calculado fue 120 sujetos.

**Aspectos éticos:**

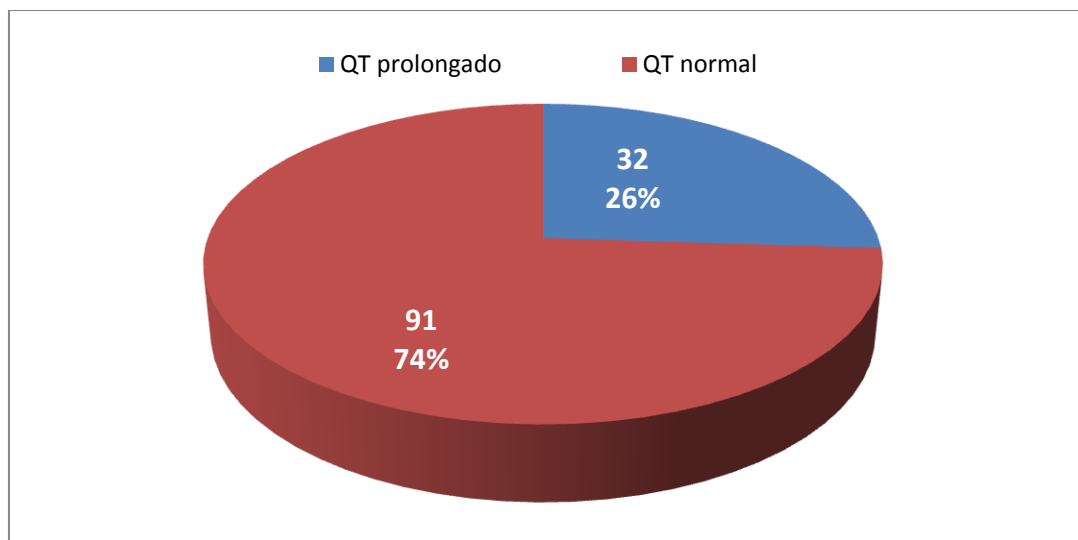
Se respetaron los Principios de la Bioética. Los pacientes fueron consultados para la realización del ECG. Se respetó la voluntad de no realizarse el procedimiento. Se mantuvo la confidencialidad de los datos.

No se sacó provecho de sujetos vulnerables. Los pacientes con patologías detectadas en el estudio fueron notificados de su condición para tomar medidas oportunas

## RESULTADOS

Fueron estudiados 123 pacientes, con ligera mayoría de varones (52%). La edad media fue  $48 \pm 17$  años (rango 16-94 años). Se encontró una prevalencia de 26% (32 casos) de QTc prolongado (ver grafico 1).

Gráfico 1. Prevalencia de QT prolongado en pacientes internados (n=123)



Considerando el límite máximo de los valores del QTc en relación al sexo (♂: 0,44 seg; ♀: 0,46 seg), se observó mayor prevalencia en pacientes de sexo masculino (71%)

Con relación a otros hallazgos electrocardiográficos, la frecuencia cardiaca media fue  $85 \pm 19$  latidos/min (rango de 39 a 130), no hubo diferencias significativas en comparación con aquellos con QTc prolongado. Considerando valores obtenidos para sujetos en reposo se encontró una frecuencia cardiaca de 60 a 100 latidos/min en la mayoría de los casos (62%) (ver tabla 3)



Tabla 3. Frecuencia cardiaca de los pacientes (n 123)

Frecuencia cardiaca	Frecuencia	Porcentaje (%)
Bradicardia	19	15
Normal	76	62
Taquicardia	28	23

Se constató que la mayoría de los pacientes tenían un ritmo sinusal (98%). El eje eléctrico del complejo QRS predominante fue el ubicado entre el  $-30^\circ$  y  $110^\circ$  (89%) (ver tabla 4).

Tabla 4. Eje eléctrico del complejo QRS en pacientes internados (n 123)

Eje eléctrico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Conservado	89	71
Izquierdo	27	22
Derecho	7	7

La rotación electrocardiográfica fue normal en la mayor parte de los pacientes evaluados (ver tabla 5).

Tabla 5. Rotación del complejo QRS en pacientes internados (n 123)

Rotación	Frecuencia	Porcentaje (%)
Normal	69	56
Antihoraria	29	24
Horaria	25	20

A todos los pacientes con QTc prolongado se les calculó el JTc, para descartar la influencia del ensanchamiento del QRS o preexcitación ventricular. Se encontró que 19% (6 casos) de los sujetos con QTc prolongado tenían JTc fuera de rango ( $<0,34$  seg). La media obtenida fue de  $0,36 \text{ seg} \pm 0,04$  (rango 0,28 a 0,46).

Las patologías predominantes de toda la muestra fueron accidentes cerebro vasculares (26%) e infecciones (22%) (ver tabla 6).

Tabla 4. Diagnósticos de los pacientes evaluados (n=123)

Diagnósticos	Frecuencia	Porcentaje (%)
ACV	32	26
Infecciones	27	22
Otros	23	19
Neoplasias	14	11
Nefropatías	10	8
Leucosis	7	6
Cardiacas	6	5
Colagenosis	4	3

Agrupando a los pacientes con QTc prolongado vs. QTc normal, se aplicó análisis bivariado para determinar los factores de riesgo. Así, entre los factores de riesgo asociados se vio que 29% (9 casos) de los pacientes con QTc prolongado tenían diabetes mellitus (ver tabla 7).

Tabla 5. Factores de riesgo asociados con QTc normal y prolongado

Factores de riesgo	QTc prolongado (n 31)	QTc normal (n 92)	Odds ratio (IC 95%)	Valor p (prueba Chi <sup>2</sup> )
Diabetes (n 19)	9	10	3,4 (1,21-9,26)	0,01
Etilismo (n 16)	3	13	0,6 (0,17-2,45)	0,5
Bradicardia (n 19)	5	14	1,07(0,35-3,26)	0,9
Taquicardia (n 28)	9	19	1,6 (0,62-3,96)	0,3

Para el diagnóstico del síndrome de QT prolongado congénito se consideró la coexistencia de sordera desde el nacimiento. Se encontró sordera en 2% de los pacientes, pero que no coincidían con la prolongación del intervalo QT.

Para el síndrome de QT prolongado adquirido se evaluó uso concomitante de medicamentos. No se registró consumo de haloperidol (ni oral ni EV), fluoxetina, azitromicina ni difenhidramina, descritos como algunos de los fármacos más frecuentemente encontrados en este síndrome.

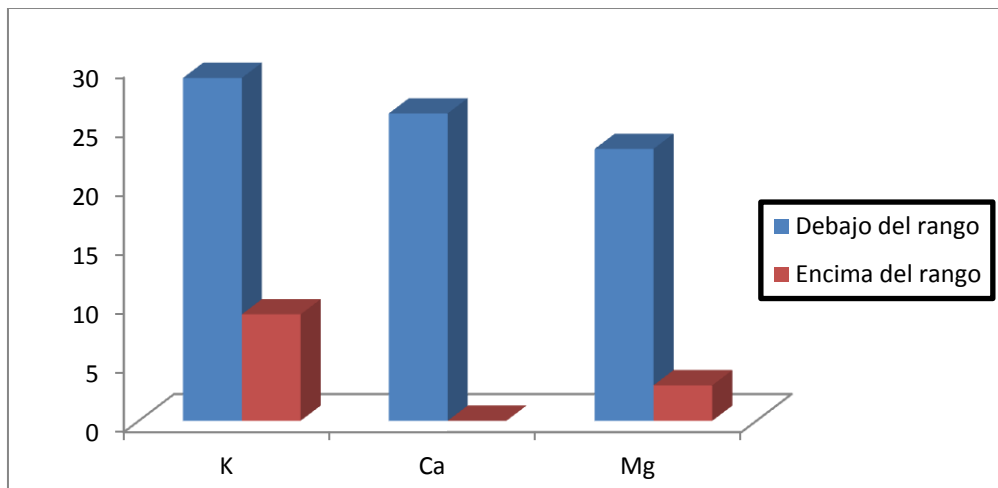
Se encontró que 19% (6 casos) de los pacientes que tenían QTc prolongado consumían atenolol (p 0,008) pero no habiendo diferencias notables en las frecuencias cardiacas al momento del estudio. Se observó que todos los pacientes que consumieron atenolol y tenían taquicardia presentaban QTc prolongado. Medicamentos como ciprofloxacina, además de algunos antiarrítmicos, no fueron significativos en la incidencia del QTc prolongado (ver tabla 8).

Tabla 8. Influencia de medicamentos en QTc normal y prolongado

Medicamentos	QTc prolongado (n 31)	QTc normal (n 92)	Odds ratio (IC 95%)	Valor p (prueba Chi <sup>2</sup> )
Amiodarona (n 4)	2	2	3,1 (0,4-23)	0,24
Ciprofloxacina (n 14)	3	11	0,8 (0,3-3)	0,11
Difenilhidantoina (n 37)	10	27	1,1 (0,4-2,7)	0,76
Atenolol (n 10)	6	4	5,28 (1,38-20)	0,008
Ondasentrón (n 7)	1	6	0,5 (0,05-4,1)	0,5

Entre las alteraciones electrolíticas se observó que casi un tercio (29%) de los pacientes con QTc prolongado cursaban con hipopotasemia ( $\leq 3,5$  mEq/L), no así con hiperpotasemia (9%). Considerando las alteraciones electrolíticas en la incidencia de QTc prolongado, se observó que el principal electrolito involucrado fue el potasio, seguido por el calcio y último el magnesio (29%, 26% y 23%, respectivamente), dándose en todos los casos un déficit de los mismos (ver gráfico 2).

Gráfico 2. Alteraciones de electrolitos en QTc prolongado (%) (n=32)



Analizando el desenlace final de los pacientes con QTc prolongado, se pudo constatar que 16% (5 casos) terminaron en óbito, aunque no se auditaron los casos para determinar la causa del deceso de los mismos.

## DISCUSIÓN

Tener en cuenta la diferencia entre el simple hallazgo de prolongación del intervalo QTc y el síndrome de QTc prolongado (SQTL). Este último es una alteración dada por una suma de criterios electrocardiográficos<sup>1,30</sup>. Puede ser congénito o adquirido. Por alteraciones en la expresión de genes o por la utilización de medicamentos, así como alteraciones electrolíticas (hipokalemia, hipomagnesemia)<sup>5,15</sup>. Su prevalencia es de 1:5000 casos. Puede variar según las variables evaluadas y las poblaciones de riesgo<sup>9</sup>. En algunas situaciones las variables subclínicas podrían aumentar este valor<sup>28</sup>. Su importancia radica en el riesgo aumentado de inducir a síncope, taquicardia ventricular polimorfa (Torsade de Pointes) y muerte súbita<sup>13</sup>.

El objetivo principal de este trabajo es evaluar la incidencia del intervalo QTc prolongado en pacientes internados. Recibe poca importancia en el ámbito médico. La mayoría de los profesionales de blanco, incluyendo algunos cardiólogos, tienen un escaso conocimiento en la medición de este intervalo<sup>18</sup>.

El síndrome de QT prolongado (SQTL) no se considera en este estudio pues no se cuenta con una historia detallada de los antecedentes familiares ni de los síntomas relacionados al mismo.

El intervalo QTc debe ser medido desde el comienzo más precoz del complejo QRS hasta el final de la onda T, en varias derivaciones y eligiendo el valor más prolongado. En este estudio se evaluaron las derivaciones aVL, DII, V5 y V6. Se consideró DII por la tendencia a tener trazados más uniformes, y V5 y V6 por la claridad de inicio de la onda Q y de finalización de la onda T<sup>5</sup>. La velocidad del trazado fue de 25mm/seg, pudiendo considerarse otras velocidades según el criterio del evaluador<sup>9</sup>. Las mediciones y cálculos fueron hechos en su totalidad en forma manual<sup>6</sup>. Los resultados obtenidos tendrían más validez de esta manera. Siendo este punto una fortaleza del estudio.

Se evaluó 123 pacientes entre los cuales no hubo diferencia significativa de sexo. La edad media de la población estudiada fue de 48±17

años (16-94 años). Se observó un mayor rango de edad entre los pacientes con QTc prolongado ( $58\pm 14$  años). No existe un rango específico de edad para considerar una mayor tendencia a desarrollar un intervalo QTc prolongado. Se vio que pacientes con alteración congénita tienen mayor incidencia de eventos cardiacos a edad temprana<sup>64</sup>. En los casos de QTc prolongado por causas adquiridas, se observó una mayor incidencia a edades más avanzadas, debido a las alteraciones cardiacas previas como infarto agudo de miocardio previo, anginas, coronariopatías, etc<sup>65</sup>.

La prevalencia de QTc prolongado en la población estudiada fue de 26% (32 casos). Esto puede variar según las comorbilidades de base<sup>6</sup>. En pacientes con ECG previo normal es conveniente realizar una evaluación completa de los antecedentes familiares y consumo previo de medicación o síntomas previos. La fórmula de Bazett sigue siendo Estándar para el uso clínico aunque puede sobre corregir a frecuencias muy rápidas o sub corregir a frecuencias muy lentas<sup>6,66</sup>.

Se consideró el intervalo JTc en aquellos pacientes con QTc prolongado. El mismo evaluaba la coexistencia de ensanchamiento del QRS o preexcitación ventricular<sup>1,7,67</sup>. Se observó que en 19% de los casos el mismo se encontraba prolongado ( $>0,34$  seg). El remanente fue considerado como producto de una alteración directa de la repolarización cardiaca.

El 71% (22 casos) de los pacientes con QTc prolongado fueron varones. Según algunos estudios<sup>64</sup>, el sexo masculino resultó un factor de riesgo en los primeros años de la pubertad, específicamente en aquellos de causa congénita. Las alteraciones cardiovasculares son más predominantes en el sexo masculino con el paso de los años, incluso 2-3 veces más que en el femenino<sup>65</sup>. El QTc prolongado tiene una relación directa con la escasa actividad física en personas mayores<sup>68</sup>. Los factores mencionados favorecerían una mayor incidencia del sexo masculino.

Entre las patologías asociadas, los accidentes cerebrovasculares (ACV) predominaron ligeramente (26%). Se encontró que la segunda causa más frecuente fue la debida a infecciones (22%). Esto tiene relación con los

hallazgos encontrados en otros estudios en los que se encontró entre 6 y 73% de alteraciones electrocardiográficas. Las mismas fueron más frecuentes en pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA)<sup>15,69</sup>. La incidencia encontrada dependía del momento en que se realizaba el ECG y del estado clínico del paciente<sup>70,71</sup>. Entre las infecciones, la alta prevalencia no se debió a la patología per se, sino al uso de medicamentos en la resolución de las mismas<sup>15</sup>.

El 29% de los pacientes con diabetes presentaron QTc prolongado. Algunos estudios refieren una prevalencia cercana al 25%. Esto se debe a que los altos valores de glucosa en sangre tienen un efecto directo sobre el bloqueo de los canales de potasio ( $IK_r$ ). Esto produce un efecto similar al de los medicamentos prolongadores de QT<sup>20</sup>. Esta ligera diferencia porcentual quizás se deba al mal control metabólico de los pacientes internados y una dieta rica en carbohidratos. También debe tenerse en cuenta que el número de pacientes evaluados es sustancialmente menor. Y pequeños cambios pueden representar una amplia variación porcentual.

Entre los medicamentos consumidos no se encontró fuerte relación con el QTc prolongado, esto probablemente se deba a su consumo en gran cantidad y la interacción de los mismos, disminuyendo su efecto final<sup>15</sup>. A pesar de esto, se observó que el 19% de los pacientes con QTc prolongado consumían atenolol. Estudios sugieren, aunque en escaso porcentaje, que en pacientes con patología cardíaca descompensada o levemente compensada, su consumo podría favorecer una exacerbación de la falla cardíaca<sup>72</sup>.

Los electrolitos influyeron en la prolongación del QTc. Se vio que los mismos se encontraban por debajo de su rango normal en la mayoría de los casos. En orden de frecuencia según los resultados obtenidos, el potasio resultó ser el más afectado de ellos (32%). El magnesio ocupó el último lugar (23%). En la literatura se menciona que tanto el magnesio como el potasio

se encuentran disminuidos casi en igual proporción, ejerciendo el magnesio un efecto sinergizante en la producción de arritmias<sup>58,59</sup>. Se cree que esta diferencia podría deberse al escaso control periódico del magnesio en las salas de internación. El grado de bloqueo de la corriente de potasio depende de la concentración extracelular de potasio. Bajas concentraciones del mismo aumentan el bloqueo por parte de la droga consumida, mientras que existe una resistencia relativa al bloqueo cuando los niveles extracelulares de potasio son elevados<sup>30,58,73</sup>. Debido a esto, los electrolitos aumentan su implicancia en el intervalo QTc a mayor consumo de drogas potenciadoras.

Una concentración disminuida de potasio en plasma indica una concentración aumentada intracelularmente. Su exceso en el interior de la célula miocárdica aumenta el bloqueo específico de los canales de K (IK<sub>r</sub>). Esto favorece una repolarización más prolongada y el aumento potencial de alteraciones arritmogénicas<sup>5,15</sup>.

El desenlace final de los pacientes con QTc prolongado terminó en óbito en el 16%. Este dato se puede ver ampliamente influenciado por las patologías de base, el estado clínico del paciente, el uso correcto de la medicación indicada, entre otras variables. Estudios mencionan valores entre 15% y 70%<sup>9</sup>

Entre las limitaciones de este estudio no se consideró en detalle todas las patologías de base ni antecedentes que hagan pensar en alteración congénita, sino solo el diagnóstico de ingreso y principales comorbilidades (HTA, diabetes, etilismo, sordera). Sería interesante en posteriores estudios evaluar con detalle antecedentes familiares y patologías cardiovasculares específicas para discriminar el rango de edad según el subtipo de SQT. Además en la prevalencia de QTc prolongado se sugiere para siguientes estudios evaluar la influencia específica de los bloqueos AV y de rama con aquellos que no lo presentaron, a modo de casos y controles y considerar la diferencia sintomática que pueda existir en el tiempo. Por



último, se vio en este estudio la influencia de la diabetes en la prolongación del QTc. Sería conveniente evaluar parámetros específicos de la misma que puedan favorecer esta prolongación y comparar con grupos de pacientes sanos. Como fortalezas de ese trabajo se encuentra la gran variedad de factores que se analizaron, lo que ayuda a establecer una tendencia inicial de cuales serian los principales protagonistas en la génesis de esta patología. La elección para su medición de las 4 derivaciones con mayor claridad y terminación de las ondas, y la medición manual de todos los datos con el fin de asegurar la exactitud de las mismas.

## CONCLUSIONES

El intervalo QTc prolongado fue una entidad relativamente frecuente (26%).

No existe una prevalencia clara de sexos, considerando la cantidad de factores que pueden intervenir en la misma.

Entre los principales factores de riesgo se encuentran los accidentes cerebrovasculares y las infecciones, siendo la diabetes mellitus la principal comorbilidad asociada.

Los electrolitos ( $K^+$ ,  $Mg^+$ ,  $Ca^{+2}$ ) influyen en la prolongación del intervalo QTc cuando se encuentran por debajo del rango.

Los desenlaces fatales en los sujetos con QTc prolongado no presentaron una correlación estricta con esta patología debido a que dependen del estado clínico previo y a las comorbilidades de base.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vélez D. ECG. Madrid: Marban Libros: 2012
2. Prutkin J. ECG tutorial: Basic principles of ECG analysis. UptoDate. Oct 31, 2013
3. Smith T, Morgan J. Excitation-contraction coupling in myocardium. UptoDate. Mar 10, 2014
4. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. Am J Cardiol. 1993;72(6):17B
5. Seslar S, Zimetbaum P, et al. Diagnosis of congenital long QT syndrome. Up to Date .Jul 2014
6. Orellana M, Bello F, Escobar E, Adiazola P, Trejo P, Gonzalez P. Prevalencia del Intervalo QT prolongado en diferentes patrones electrocardiográficos. Estudio por teleelectrocardiografía. Rev Chil Cardiol 2008;28 (4): 249-256
7. Rautaharju PM, Zhang ZM, Prineas R, Heiss G. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. Am J Cardiol. 2004 Apr 15;93(8):1017-21.
8. Zayas Molina R; Diaz Garriga, R; et al. Dispersion del intervalo QT: un predictor de arritmias ventriculares malignas. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc 2000; 14(2): 116-123
9. Heather J, Lee-Anna H, et al. Long QT Syndrome. CMAJ, August 9,2011.183(11)
10. Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA, et al. The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: a bedside test for diagnosing long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 2010;55:1955-1961
11. Marquez M. El síndrome de QT largo: una breve revisión del diagnóstico electrocardiográfico incluyendo la prueba de Viskin. Arch Cardiol Mex. 2012; 82(3):243-247
12. Vicente J, Johannesen L, Galeotti L, Strauss DG. Mechanisms of sex and age differences in ventricular repolarization in humans. Am Heart J. 2014 Nov;168(5):749-756

13. Medeiros-Domingo A. Nuevas Perspectivas en el síndrome de QT largo. *Rev Invest Clin* 2007; 59 (1): 57-72
14. Fanoë S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB. Syncope and QT prolongation among patient treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart* 2007; 93: 1093-1097
15. Berul c, Seslar S, Zimetbaum P, Josephson M. Acquired long QT syndrome. Up to Date. July 2014
16. Antzelevitch C, Cordeiro J. Short QT syndrome. UptoDate. Jun 23, 2014
17. Lapointe A, Al-Khatib SM, Kramer JM, Battle J, Califf RM. Deficits on knowledge related to the QT interval that could impact patient safety. *J Am Coll. Cardiol.* 2002; 39: 125A
18. Al-Kathib S, Lapointe N, Kramer J, Califf R. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289(16): 2120-2127
19. Roden D. Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:169-76
20. Zhang Y, Xiao J, Wang H, Luo X, Wang J, Villeneuve L; Restoring depressed HERG K<sub>v</sub> channel function as a mechanism for insulin treatment of abnormal QT prolongation and associated arrhythmias in diabetic rabbits; *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H1446–H1455, 2006.
21. Rossing P, Breum L, Major-Petersen A, Sato A, Winding H, Pietersen A, Kastrup J, and Parving HH. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 18:199–205, 2001.
22. Casis O, Echevarria E. Diabetic cardiomyopathy: electromechanical cellular alterations. *Curr Vasc Pharmacol* 2: 237–248, 2004.
23. Veglio M, Chinaglia A, and Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest* 27:175–181, 2004.
24. Furlas CA, Alexopoulou AA. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol.* 2004;45:114-20.
25. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Postgraduate medical journal.* 2009;85(999):44-54.

26. Tornøe CW , Garnett CE, Wang Y, Florian J, Li M, Gobburu JV. Creation of a knowledge management system for QT analyses. *J Clin Pharmacol*. 2011 Jul;51(7):1035-42.
27. Izurieta C, Curotto-Grasiosi J, Trossero R, Cardús M, Filipini E, Abdala A, et al. Intervalo QTc prolongado y taquicardia ventricular polimórfica ligada a hemorragia subaracnoidea. *Arch Cardiol Mex* 2013;83(1):40-44
28. Goldenberg I, Moss A. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 2291-2300
29. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnosis miscues in congenital long QT syndrome. *Circulation* 2007; 115: 2613-2620
30. Zimetbaum, P; Josephson, M. Pathophysiology of the long QT syndrome. Up to Date. Jul 2014
31. Meyer, J; Mehdiraz, A; et al. Sudden Arrhythmia Death Syndrome: Importance of the Long QT Syndrome. *American Family Physician*.2003;68(3).
32. Akkerhuis JM, Baars HF, Marcelis CL, Akkerhuis KM, Wilde AA. Congenital long QT-syndrome: the cause of recurrent syncope and sudden death at a young age. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151(43):2357-64
33. Curran. MOLECULAR GENETICS OF THE LONG QT SYNDROME. Department of Human Genetics.The University of Utah 1995. A dissertation submitted to the faculty of Utah in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy.
34. Witchel H, Hancox J. Familial and acquired long QT syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (2000) 27, 753–766
35. Iturralde-Torres P, Medeiros-Domingo A, Genetic in long QT syndromes, *Arch Cardiol Mex*. 2009 Dec;79 Suppl 2:26-30
36. Fosdal I, Wetrell G, et al. Molecular genetics of the long QT syndrome. Genes causing syncope and sudden death. *Lakartidningen*. 2001 21;98(8):810-5.
37. Batchvarov V, et al. QT dispersion: Clinical application. Up to Date. July 2014.

38. Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decision-making? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7:777.
39. Zaidi M, Robert A, Fesler R, et al. Dispersion of ventricular repolarisation: a marker of ventricular arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. *Heart* 1997; 78:371.
40. Velislav, Batchvarov, Camm J. QT dispersion: Clinical applications. *Uptodate*. 2012.
41. Swan H, Viitasalo M, Piippo K, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L. Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):823
42. Schimpf R, Veltmann C, Wolpert C, Borggrefe M. Arrhythmogenic hereditary syndromes: Brugada Syndrome, long QT syndrome, short QT syndrome and CPVT. *Minerva Cardioangiol*. 2010 Dec;58(6):623-36
43. Elming H; Sonne, J; Lublin, HK. Why is QT interval interesting?. *Ugeskr Laeger*. 2002 Feb 4;164(6):750-4
44. Zareba W. Drug induced QT prolongation: Review Article. *Cardiol J*. 2007; 146: 523-533
45. Khongphatthanayothin A, Lane J, Thomas D, Yen L, Chang D, Bubolz B. Effects of cisapride on QT interval in children. *J Pediatr* 1998;133:51-6.
46. Pratt CM, Ruberg S, Morganroth J, et al. Dose-response relation between terfenadine (Seldane) and the QTc interval on the scalar electrocardiogram: distinguishing a drug effect from spontaneous variability. *Am Heart J* 1996;131:472-80.
47. Cooke RA, Chambers JB, Singh R, Todd GJ, Smeeton NC, Treasure J, Treasure T. QT interval in anorexia nervosa. *Br Heart J*. 1994;72(1):69.
48. Di Pascuale G, Pinelli G, Andreoli A, Manini G, Grazi P, Tognetti F. Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* 1987;59:596-60
49. Palencia R. Complicaciones neurológicas del paciente con cardiopatía. *Rev Neurol* 2002; 35 (3): 279-285

50. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009 Oct; 158(4):629-36.
51. Buemi M, Coppolino G, Bolignano D, Sturiale A, Campo S, Buemi A, Crascì E, Romeo A. Arrhythmias and hemodialysis: role of potassium and new diagnostic tools. *Ren Fail.* 2009; 31(1):75-80
52. Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS, editors. *Cirrhotic cardiomyopathy; Seminars in liver disease; 2008; © Thieme Medical Publishers;*
53. Gaskari SA, Honar H, Lee SS. Therapy insight: Cirrhotic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(6):329-37.
54. Adigun AQ, Pinto AG, Flockhart DA, Gorski JC, Li L, Hall SD, et al. Effect of cirrhosis and liver transplantation on the gender difference in QT interval. *Am J Cardiol.* 2005;95(5):691-4.
55. Lazzeri C, La Villa G, Laffi G, Vecchiarino S, Gambilonghi F, Gentilini P, et al. Autonomic regulation of heart rate and QT interval in nonalcoholic cirrhosis with ascites. *Digestion.* 1997;58(6):580-6
56. Henriksen JH, Moller S, Ring-Larsen H, Christensen NJ. The sympathetic nervous system in liver disease. *J Hepatol.* 1998;29(2):328-41
57. Moaref A, Zamirian M, Yazdani M, Salehi O, Sayadi M, Aghasadeghi K. The Correlation between Echocardiographic Findings and QT Interval in Cirrhotic Patients. *Int Cardiovasc Res J.* 2014;8(2):39-43. [icrj](#)
58. Yang P, Kanki H, Drolet B, et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002; 105:1943.
59. Mount D. Clinical manifestations and treatment of hypokalemia in adult. Up to date. Oct 2014
60. Hoorntje T, Alders M, van Tintelen P, et al. Homozygous premature truncation of the HERG protein: the human HERG knockout. *Circulation* 1999; 100: 1264–7
61. Pilippo K, Laitinen P, Swan H, et al. Homozygosity for a HERG potassium channel mutation causes a severe form of long QT syndrome:

identification of an apparent founder mutation in the Finns. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1919–25

62. Lupoglazoff JM, Cheav T, Baroudi G, et al. Homozygous SCN5A mutation in long-QT syndrome with functional two-to-one atrioventricular block. *Circ Res* 2001; 89: E16–E21.

63. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; 119: 19–31.

64. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation*. 1998;97(22):2237.

65. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J*. 1998 Aug;136(2):205-12.

66. Link M, Pelliccia A. Electrocardiographic abnormalities and conduction disturbances in athletes. *Uptodate*. Jan 10, 2014

67. Zhou SH, Wong S, Rautaharju PM, Karnik N, Calhoun HP. Should the JT rather than the QT interval be used to detect prolongation of ventricular repolarization An assessment in normal conduction and in ventricular conduction defects. *J Electrocardiol*. 1992;25 Suppl:131-6.

68. Michishita R, Fukae C, Mihara R, Ikenaga M, Morimura K, Takeda N, Association between the physical activity and heart rate corrected-QT interval in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014 Sep 20

69. Carrillo-Esper R, Antigua-Bretón Y, Carrillo-Córdova. Alteraciones electrocardiográficas en hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Caso Clinico*. 2007; 30(2):122-126

70. Takenaka I, Aoyama K, Iwagaki T, Ishimura H, Kadoya T. Development of torsade de pointes caused by exacerbation of QT prolongation during clipping of cerebral artery aneurysm in a patient with subarachnoid haemorrhage. *Br J Anaesth* 2006; 97: 533–5



71. Sommargren CE, Zaroff JG, Banki NM, et al. High frequency of cardiac depolarization and repolarization abnormalities in subarachnoid hemorrhage: evidence for the catecholamine hypothesis *Circulation* 2003; 108: IV-362 A1693
72. Podrid P. Major side effects of beta blockers. Uptodate. Aug 29, 2012.
73. Pang L, Koren G, Wang Z, and Nattel S. Tissue-specific expression two human Cav1.2 isoforms under the control of distinct 5'-flanking regulatory elements. *FEBS Lett* 546: 349-354, 2003