Intervalo QT prolongado: un factor de riesgo de muerte súbita frecuentemente olvidado

Dr. René Asenjo G.

Recibido el 5 de diciembre de 2009, aceptado el 15 de diciembre de 2009

Rev Chil Cardiol 2009; 28: 397-400

Aunque el estudio de teleelectrocardiografía, "Prevalencia de Intervalo QT Prolongado en Diferentes Patrones Electrocardiográficos", de los autores Orellana y cols¹ tiene varias limitaciones, los autores estudian un aspecto relevante y muy frecuentemente poco considerado en la práctica clínica, aún por los propios cardiólogos, como es la prolongación del intervalo QT en una gran cantidad de registros de ECG normales y con trastornos de conducción e hipertrofia ventricular.

Una de las mayores limitaciones del estudio es que no existen antecedentes clínicos de los pacientes a quienes se tomó un ECG. No hay antecedentes de fármacos ingeridos ni de la existencia de las muchas condiciones que prolongan el intervalo QT. Sólo se describe el valor del intervalo QT en pacientes con variados patrones de ECG, y es destacable la alta prevalencia encontrada, aún en trazados normales. Aunque los autores encuentran una prevalencia de prolongación del QT en el 16% de los trazados normales, obviamente esto no significa que esa sea la prevalencia en la población chilena, ya que como antes se mencionó no sabemos si hay de por medio condiciones que alteren esta medición. De hecho, es posible que algunos de esos ECG correspondan a pacientes portadores de síndrome de QT largo congénito (SQTL).

Los hallazgos del estudio de Orellana y cols,

reflejan lo que probablemente debiéramos observar en nuestra práctica clínica habitual. Es decir, una gran cantidad de pacientes con QT prolongado y, por tanto, con riesgo de desarrollar síntomas y arritmias potencialmente letales. Es un llamado de atención de que debemos buscar en nuestros pacientes esta alteración electrocardiográfica, y corregir los factores causales para evitar tener arritmias ventriculares graves, y hospitalizaciones evitables.

La medición del intervalo QT requiere considerar al menos 2 derivaciones en que se visualice bien la onda T (donde mejor esto se da generalmente es en DII, V2, V5 y V6), y la medición debe ser manual, como lo hicieron los autores, ya que las mediciones automáticas que muchos equipos de ECG actualmente entregan muestran frecuentemente resultados diferentes y poco confiables^{2,3}. Debido a que el valor se modifica con las variaciones de la frecuencia es recomendable hacer la medición en 3 a 5 ciclos cardíacos y promediarlos. Por la misma razón el valor se corrige según la fórmula de Bazett ($QT = QT/\sqrt{RR}$, todo expresado en segundos), que de todas las fórmulas existentes es la más aceptada². La tabla I muestra los rangos de valores del intervalo QTc actualmente aceptados como normales o patológicos usando la fórmula de Bazett.

Correspondencia: Dr. René Asenjo G.
Departamento Cardiovascular, Hospital Clínico
Universidad de Chile, y Unidad de Arritmias
Clínica Alemana de Santiago
Correo Electrónico: reneasenjo@vtr.net

Tabla 1: Valores diagnósticos de intervalo QT prolongado según corrección mediante la fórmula de Bazett (QTc). (Modificado de referencia 2. Valores en ms)

Valor	1-15 años	Hombre adulto	Mujer adulta
Normal	<440	< 430	<450
Límite	440-460	430-450	450-470
Prolongado	> 460	> 450	> 470

¿Qué importancia tiene la prolongación del intervalo QT?

El intervalo QT es la representación electrocardiográfica de la duración del potencial de acción de los miocitos ventriculares. Una prolongación del intervalo QT se asocia a taquicardia ventricular del tipo torsades de pointes (TdP), síncope y muerte súbita (MS) por degeneración de la TdP en fibrilación ventricular, y es un marcador de riesgo tanto en sujetos sin cardiopatía estructural o como en aquellos portadores de distintas cardiopatías.

¿Por qué se prolonga el intervalo QT?

El cuadro más conocido en relación a la prolongación del intervalo QT es el SQTL, que no es parte del estudio de Orellana y cols, pero por el impacto que tiene el que pueda ser ignorado, comentaremos los aspectos más relevantes. Este cuadro hereditario, del cual se han identificado al menos 9 genes relacionados a la función y estructura de los canales iónicos, se caracteriza por intervalo QT largo, síncope o presíncope, y MS secundaria a TdP que degenera en fibrilación ventricular. Se presenta principalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, por lo general sin otras patologías cardíacas. Desafortunadamente su debut puede ser como MS en cerca del 10% de los pacientes, y como síncope o presíncope en 30 a 40% de los casos⁴. Cuanto mayor es la prolongación del intervalo QT más probable es tener una TdP y MS, especialmente si es mayor de 500ms^{2,3}.

Es importante destacar que es bastante frecuente que estos pacientes sean tratados como epilépticos por largos períodos, y por desgracia algunos mueren sin haberse establecido el diagnóstico correcto, el que se realiza retrospectivamente cuando algún hermano presenta también

síncope y en el ECG se encuentra un QT largo. En nuestro medio, en una experiencia de SQTL presentada por Quezada y cols, en el congreso de nuestra Sociedad, en 7 de los 10 pacientes estudiados el diagnóstico se hizo tardíamente, en 3 luego de presentar MS por fibrilación ventricular recuperada (2 niños quedaron con daño neurológico) y otros 3 eran tratados como epilépticos⁵. Este cuadro tiene una alta mortalidad cuando no es diagnosticado, pero con las terapias actuales se logran excelentes resultados sintomáticos y se previene la MS^{2,6}.

Por lo tanto, es perentorio tener presente este cuadro en todo niño o adulto joven con estos síntomas, medir el intervalo QT en el ECG, y referir al especialista para su evaluación. Hoy se cuenta con varias pruebas que permiten llegar a un diagnóstico correcto en la gran mayoría de los casos, como test de esfuerzo, Holter, test de epinefrina o estudio genético en casos justificados. Es nuestra opinión que, considerando que la gran mayoría de los síncope son de origen cardiogénico o vasculares, estos pacientes deben ser primero evaluados por el cardiólogo, e irán al neurólogo sólo una minoría de ellos, con evidencias claras de una patología de esa especialidad.

Excluyendo el SQTL, el observar un intervalo QT prolongado obedece mayoritariamente al uso de drogas, trastornos electrolíticos, o isquemia miocárdica, y menos comúnmente a cardiopatías avanzadas, como hipertrofia ventricular y depresión de la función ventricular, especialmente con trastornos de conducción intraventricular. En la gran mayoría de los casos son varios los factores que confluyen prolongando el QT, especialmente en sujetos hipertensos avanzados o con otras patologías asociadas a disfunción ventricular, en que además del factor cardíaco que por si solo puede prolongar la repolarización, se

agrega la polifarmacia habitual a que son sometidos estos pacientes, con medicamentos que actúan directamente prolongando el QT, o indirectamente a través de la inducción de bradicardia o disminución de los niveles del potasio o magnesio.

Es bastante conocido que los pacientes con cardiopatía estructural y disfunción ventricular izquierda tienen un riesgo alto de MS, y la mayoría de estas ocurren por un taquiarritmia ventricular. A su vez, la prolongación del intervalo QT es un marcador de riesgo de proarritmia, y ha sido descrito como un predictor de mortalidad en insuficiencia cardíaca avanzada⁷. El sustento fisiopatológico de que un QT prolongado sea un potente factor proaritmico en pacientes con cardiopatía estructural es obvio, ya que en ellos hay varios factores arritmogénicos adicionales presentes. A pesar de esto, la incidencia de TdP es baja.

La gran mayoría de las drogas que prolongan el intervalo QT bloquean el canal IKr, pero no todos los fármacos que bloquean este canal prolongan el QT. Actualmente se cree que muchos de estos pacientes tienen una base genética que predispone a esta condición, la que no se manifestaría en condiciones normales por su baja penetrancia, y sólo lo hace ante la exposición de factores bloqueadores de IKr. Además de la susceptibilidad genética por alteración de canales iónicos, también influye el sistema enzimático responsable de la metabolización de los fármacos, como los citocromos CYP2D6 y CYP 3A4 que son los que metabolizan la mayoría de los fármacos involucrados en la prolongación del QT. Así, una droga puede no ser depurada con la cinética adecuada alcanzando concentraciones que logran bloquear el canal iónico.

Excepto en pacientes portadores del SQT, en que la sola administración de un fármaco puede inducir TdP, en el resto de los enfermos la prolongación del QT y desarrollo de TdP relacionada a drogas obedecen a una suma de factores. Entre estos, los más importantes a considerar cuando indicamos fármacos que pueden producir esta complicación son: tener de base un intervalo QT prolongado o un SQT, la bradicardia, edad avanzada, sexo femenino (más de 2/3 de los casos

de QT largo por drogas y TdP son mujeres), hipokalemia, hipomagnesemia, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca, y tener antecedentes de haber presentado esta complicación con algún fármaco. Un factor de riesgo mayor que merece ser destacado en forma especial es el uso de combinaciones de fármacos que bloquean los canales iónicos con drogas inhibidoras del citocromo P450.

Electrofisiológicamente todos los factores predisponentes mencionados disminuyen la reserva de la repolarización aumentando la vulnerabilidad del miocardio para prolongar el intervalo QT cuando hay exposición a fármacos bloqueadores de IKr.

En la tabla II se muestra una lista resumida con fármacos actualmente disponibles en nuestro país, todos los cuales tienen el potencial de prolongar el intervalo QT. Cabe destacar que varios de estas drogas han sido retiradas del mercado en USA y otros países, como la cisaprida, terfenadina y el astemizol, por demostrarse que han producido arritmias ventriculares y mortalidad relacionada a su uso⁸. Recomendamos ingresar a la página web: www.QTdrugs.orgf, donde hay una extensa lista de medicamentos que pueden inducir esta complicación y que permanentemente se está actualizando.

El uso criterioso de fármacos con este potencial, así como evitar combinarlos con bloqueadores enzimáticos, especialmente en paciente que tienen factores de riesgo, y controlar periódicamente niveles de potasio y magnesio, así como medir el intervalo QT, nos permitirá evitar una TdP y potencialmente una MS.

Desgraciadamente del estudio de Orellana y cols, no podemos saber en que proporción de pacientes la prolongación del intervalo QT se debió a fármacos, trastornos electrolíticos o condiciones estructurales de un miocardio muy dañado. Tampoco podemos saber el impacto que en esta población de pacientes ha tenido el hallazgo de un intervalo QT prolongado. Esperamos que los autores continúen con esta línea de investigación y nos aclaren algunas de las dudas que existen en este tema, tan relevante en nuestra práctica clínica, más

aún considerando la condición privilegiada de tener la posibilidad de contar con tal cantidad de registros de ECG. De momento, sus observaciones nos hacen un llamado de atención sobre la alta prevalencia de

prolongación del intervalo QT y que un porcentaje no despreciable tiene un QT lo suficientemente largo para estar en el grupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar TdP y muerte súbita.

Tabla II: Drogas disponibles en Chile con riesgo de Torsades de Pointes (Ver listado completo en: www.QTdrugs.org)

- Amiodarona	- Levofloxacino
- Astemizol	- Metadona
- Azitromicina	- Moxifloxacino
- Cisapride	- Ondansetron
- Claritromicina	- Quinidina
- Cloroquina	- Risperidona
- Clorpromazina	- Sotalol
- Domperidona	- Tamoxifeno
- Droperidol	- Terfenadina
- Eritromicina	- Thioridazina
- Flecainide	- Vardenafil
- Haloperidol	- Venlafaxina

Fuente: www.QTdrugs.org (Center for Education and Research on Therapeutics of Arizona).

Referencias

1. ORELLANA, BELLO F, ESCOBAR E, ADRIAZOLA P, TREJO P, GONZÁLEZ P. Prevalencia del intervalo QT prolongado en diferentes patrones electrocardiográficos. Estudio por Teleelectrocardiografía. Rev Chil Cardiol 2009; 28: 349-356
2. GOLDENBERG I, MOSS AJ. Long QT Syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 2291-300.
3. VETTER VL. Clues or Miscues? How to make the right interpretation and correctly diagnose long-QT syndrome. Circulation 2007; 115: 2595-2598.
4. GARSON A JR, DICK M II, FOURNIER A, GILLETTE PC, HAMILTON R, KUGLER JD, VAN HAIR GF III, et al. The long QT syndrome in children: an international study of 287 patients. Circulation. 1993; 87: 1866-1872.
5. QUEZADA K, ASENJO R, ACEVEDO V, MONTAGNA R. Síndrome de QT largo congénito. Características clínicas y evolución alejada. Rev Chil Cardiol 2003; 22: 139.
6. SCHWARTZ PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. J Intern Med. 2006; 259: 39-47.
7. VRTOVEC B, DELGADO R, ZEWAİL A, THOMAS CD, RICHARTZ BM, RADOVANCEVIC B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. Circulation 2003; 107: 1764-9.
8. ZAREBA W. Drug induced QT prolongation. Cardiol J 2007; 14: 523-533.