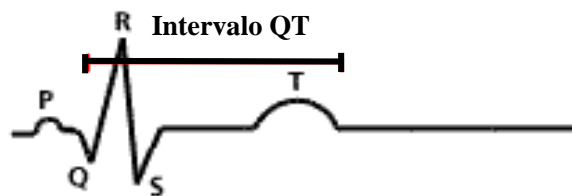


PROLONGACION DEL INTERVALO QT ADQUIRIDO

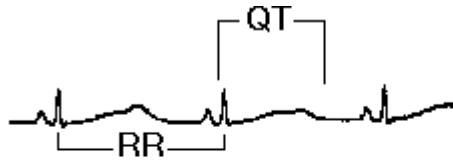
CLARA INES MANRIQUE RODRIGUEZ
MEDICA TOXICOLOGA CLINICA, U DE A.
DOCENTE TOXICOLOGIA U DE A Y U.P.B.

La medición correcta del intervalo QT en el electrocardiograma (EKG) se ha convertido en un parámetro muy importante, ya que numerosos medicamentos, tóxicos y enfermedades lo pueden prolongar y de esta manera favorecer la aparición de arritmias ventriculares malignas (*Torsades de pointes*) y muerte súbita. Esta revisión busca recordar algunos conceptos de fisiopatología, factores desencadenantes y tratamiento cuando nos enfrentamos a un paciente con prolongación del intervalo QT adquirido.

El potencial de acción de la fibra ventricular o Purkinje resulta del movimiento transmembrana de iones a través de canales en la membrana celular. Gracias a este movimiento iónico la actividad eléctrica del corazón se ha dividido en dos grandes fases: la despolarización y la repolarización. La despolarización resulta del influjo neto de cargas positivas hacia el interior celular lo que estimula la contracción cardíaca y se representa en el trazado electrocardiográfico por el intervalo QRS; y la repolarización es el resultado de la salida de cargas positivas hacia el exterior celular con lo cual la célula miocárdica regresa al estado de reposo donde pueda ser nuevamente estimulada y esta representada en el EKG por el segmento ST y la onda T. El intervalo QT nos representa toda la actividad eléctrica ventricular, es decir tanto la despolarización como la repolarización ventricular.



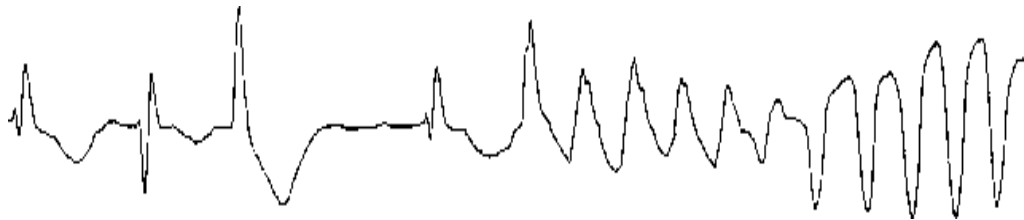
Varias técnicas para la medición del intervalo QT han sido propuestas en la literatura, sin embargo la fórmula de Bazett se ha popularizado ampliamente. Este autor propone que el QT corregido (QTc) sea resultado de la división del QT del paciente sobre la raíz cuadrada del RR. El intervalo QT se mide desde el comienzo de la onda Q hasta el final de la onda T, o en ocasiones, cuando existe una onda U más alta que la tercera parte que la onda T, el QT se mide entonces hasta el final de la onda U. El valor normal del intervalo QTc es de hasta 440 mseg.



$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}} = \frac{0.71}{\sqrt{1.11}} = 0.67 \text{ segundos}$$

Siempre debemos corregir el QT del paciente ya que la fase de repolarización depende de la frecuencia cardiaca; en bradicardia esta fase tiende a ser más larga, mientras que es más corta en presencia de taquicardia.

El aumento del intervalo QTc es resultado de una alteración en la repolarización ventricular, de tal manera que si durante el retraso de la repolarización un foco ectópico ventricular dispara, se puede desencadenar una taquicardia ventricular polimorfa (TVP). En el trazado electrocardiográfico esta arritmia se caracteriza por ser una taquicardia en la cual los complejos QRS son de diferente amplitud y porque las puntas de dichos complejos QRS varían alrededor de la línea isoelectrica en forma sinusoidal.



Los síndromes de prolongación del intervalo QT han sido clasificados como adquiridos o hederitarios (Tabla I) con base en la causa desencadenante de la taquicardia ventricular polimorfa.

Muchos de los mecanismos para explicar la prolongación del QT tanto adquirido como hederitario no han sido totalmente elucidados. Los síndromes adquiridos son típicamente clasificados como pausa-dependiente porque la *torsades de pointes* asociada con ellos generalmente ocurre a bajas frecuencias cardiacas o en respuesta a secuencias de intervalo RR corto-largo-corto; mientras que los síndromes hederitarios son típicamente adrenérgico-dependientes, ya que aparecen al existir un aumento en la actividad adrenérgica o en el tono simpático. Algunas veces ambos procesos pueden sobreponerse. Los pacientes con la forma adrenérgico-dependiente son más

susceptibles a presentar arritmias durante episodios de bradicardia o cuando existen alteraciones electrolíticas.

La iniciación de *torsades de pointes* en la forma adquirida, pausa-dependiente, frecuentemente involucra una contracción ventricular prematura cercana al próximo complejo QRS normal y seguido por una pausa. El siguiente latido sinusal inicia cerca de otra contracción ventricular prematura, lo cual desencadena la *torsades de pointes*. En la génesis de estos eventos se han involucrado las postdespolarizaciones tempranas, las cuales ocurren por alteración en la fase de repolarización ventricular al parecer en las corrientes de salida de potasio o en el ingreso de corrientes lenta de calcio. La estimulación simpática o la estimulación del receptor α -adrenérgico pueden incrementar la amplitud de estas postdespolarizaciones tempranas provocando taquiarritmias ventriculares y ser bloqueadas por antagonistas del receptor α -adrenérgico o magnesio.

Dentro de las causas adquiridas de prolongación del intervalo QT se incluyen severa bradicardia, alteraciones electrolíticas, patologías cardíacas, endocrinas, neurológicas y nutricionales, tóxicos, medicamentos (Tabla II) tales como antibióticos, antivirales, antimicóticos, antidepresivos, antimaláricos, antieméticos, antihistamínicos, anticonvulsivantes entre otros; pero son los agentes antiarrítmicos los mejor estudiados, principalmente los clase III, ya que bloquean los canales de potasio, prolongando la duración del potencial de acción y de esta manera prolongando el intervalo QT.

En el campo de la toxicología la prolongación del intervalo QT se ha evidenciado en la intoxicaciones por arsénico, cocaína, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, fluoracetato de sodio y organosfosforados. Los protocolos de manejo tradicionales no consideran el monitoreo electrocardiográfico en los pacientes con intoxicación. Sin embargo existen varios reportes en la literatura, y lo hemos encontrado en nuestros pacientes, prolongación del Intervalo QT en individuos con intoxicación aguda, que antecede a la aparición de arritmias potencialmente fatales como la taquicardia ventricular polimorfa (*torsades de pointes*), la cual podría explicar la muerte súbita en pacientes aparentemente estables. Además han sido descritas otras anormalidades electrocardiográficas tales como: bradicardia o taquicardia sinusal, retraso en la conducción auriculoventricular o intraventricular, ritmo idioventricular, extrasistoles ventriculares polimorfos, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, prolongación de los intervalos PR, QRS; y cambios en el segmento ST. Todo esto enfatiza la necesidad de un monitoreo continuo de la actividad eléctrica cardíaca procurando determinar signos de mal pronóstico, y detectar tempranamente arritmias que pueden poner en riesgo la vida del paciente intoxicado.

Una vez hemos encontrado en el electrocardiograma de 12 derivaciones una prolongación del intervalo QT, se debe prevenir su progresión a una taquicardia ventricular polimorfa (TVP). Lo más importante es la suspensión de la administración de los medicamentos y/o tóxicos causantes de la

prolongación del intervalo QT y la modificación de los factores de riesgo que contribuyan a agravar esta anomalía, además debemos administrar Sulfato de Magnesio para corregir la prolongación de este intervalo y que se ha demostrado en estudios in vitro como el magnesio suprime el disparo de estas arritmias, disminuyendo la amplitud de las postdespolarizaciones tempranas por bloqueo en el influjo de calcio. En adultos se utilizan 4 gramos (20 ml de solución al 20%) diluidos en 100 cc de solución salina al 0,9% o 20 mg/kg. en niños para pasar por vía intravenosa en 30 minutos. Esta dosis se puede repetir en 5-15 minutos si es necesario. Infusiones continuas de 3 – 10 mg/min también han sido recomendadas pero los efectos tóxicos pueden ocurrir en grandes dosis o en casos de insuficiencia renal. Hiporreflexia , letargia, hipotensión, disnea, dolor precordial, edema pulmonar, depresión respiratoria y de la contractilidad miocárdica han sido descritos.

Una vez establecida ya la taquicardia ventricular polimorfa, la primera elección terapéutica es el sulfato de magnesio: 2 gramos intravenosos en el adulto o 20 mg/kg. en niños, para pasar en 60 segundos, puede repetirse ésta dosis 5 a 15 minutos después. Si no se evidencia respuesta se aconseja la utilización de β -adrenérgicos tipo isoproterenol, para incrementar la frecuencia cardíaca, ya que este medicamento incrementa las corrientes de salida de potasio y las de entrada de calcio. La dosis recomendada es 0.01 μ g/kg/min. Si no hay respuesta, se debe recurrir a la colocación de un marcapasos.

Es por esto importante realizar un seguimiento electrocardiográfico en **TODOS** los pacientes intoxicados para de esta manera disminuir su morbi-mortalidad debido a arritmias cardíacas.

TABLA I

CAUSAS DE QT PROLONGADO

- I. ADQUIRIDO:**
 - A. Bradicardia severa:
 - 1. Bloqueo auriculo ventricular completo.
 - 2. Disfunción del nodo sinusal.
 - B. Alteraciones electrolíticas:
 - 1. Hipocalemia.
 - 2. Hipomagnesemia.
 - C. Patologías cardíacas:
 - 1. Miocarditis.
 - 2. Tumor ventricular.
 - D. Patologías endocrinas:
 - 1. Hipotiroidismo.
 - 2. Hiperparatiroidismo.
 - 3. Feocromocitoma.
 - 4. Hiperaldosteronismo.
 - E. Patologías neurológicas:
 - 1. Hemorragia subaracnoidea.
 - 2. Accidente cerebrovascular.
 - 3. Encefalitis.
 - 4. Trauma.
 - F. Patologías nutricionales:
 - 1. Dieta líquida proteica.
 - 2. Inanición.
 - G. Tóxicas:
 - 1. Organofosforados.
 - 2. Fluoracetato de sodio.
 - 3. Arsénico.
 - 4. Cocaína.
 - 5. Antidepresivos tricíclicos
 - H. Medicamentos:
 - 1. Tabla II

- II. CONGENITO:**
 - A. Síndrome Jervell and Lange-Nielsen.
 - B. Síndrome Romano-Ward.

TABLA II
MEDICAMENTOS QUE PROLONGAN EL QT Y/O INDUCEN TORSADES
DE POINTES

MEDICAMENTO	CLASE	QT	TdP	COMENTARIOS
Amiodarona	Antiarritmico	QT	TdP	F>M
Astemizol	Antihistaminico	QT	TdP	
Bepridil	Antianginoso	QT	TdP	F>M
Clorpromazina	Antipsicótico			Casos en lit. TdP
Cisaprida	Estimulante GI	QT	TdP	F>M
Claritromicina	Antibiótico			Casos en lit. TdP
Desipramina	Antidepresivo	QT		Casos en lit. TdP
Disopiramida	Antiarritmico	QT	TdP	F>M
Difenhidramina	Antihistaminico	QT		Casos en lit. TdP
Eritromicina	Antibiótico	QT	TdT	F>M
Esparfloxacina	Antibiótico	QT	TdP	
Felbamato	Anticonvulsivante		TdP	
Flecainide	Antiarritmico	QT	TdP	Asociación no clara
Fluoxetina	Antidepresivo	QT	TdP	Asociación no clara
Foscarnet	Antiviral	QT		
Fosfenitoina	Anticonvulsivante	QT		
Halofantrine	Antimalárico	QT	TdP	F>M
Haloperidol	Antipsicótico	QT	TdP	
Ibutilide	Antiarritmico	QT	TdP	F>M
Imipramina	Antidepresivo			Casos en lit. TdP
Indapamide	Diurético	QT		Casos en lit. TdP
Ketoconazol	Antimicótico	QT		Casos en lit. TdP
Levofloxacina	Antibiótico		TdP	Asociación no clara
Litio	Antipsicótico	QT		Casos en lit. TdP
Mesoridazina	Antipsicótico	QT		
Moxifloxacina	Antibiótico	QT		
Nicardipina	Antihipertensivo	QT		
Octeótrido	Endocrino	QT		
Paroxetina	Antidepresivo		TdP	
Pentamidina	Pneumocistis	QT	TdP	F>M
Probucol	Antilipémico	QT	TdP	F>M
Procainamida	Antiarritmico	QT	TdP	
Quinidina	Antiarritmico	QT	TdP	F>M
Risperidona	Antipsicótico	QT		
Salmeterol	Simpaticomimético	QT		
Sertralina	Antidepresivo	QT	TdP	Asociación no clara
Sotalol	Antiarritmico	QT	TdP	F>M
Sumatriptán	Antimigrañoso	QT		
Tamoxifen	Anticáncer	QT		
Tioridazina	Antipsicótico	QT	TdP	
Venlafaxine	Antidepresivo	QT		
Zolmitriptán	Antimigraña	QT		

F>M: Mayor riesgo sexo femenino (usualmente >2 veces).

BIBLIOGRAFIA

1. Bazett H. An Analysis of the Time Relationships of Electrocardiographics. *Hearth*. 1920; 7: 353-370.
2. Ben-David Joseph and Zipes Douglas. Torsade de pointes and proarrhythmia. *The Lancet* 1993;341:1578-1582.
3. Brill DM, Maisel AS & Prabhu R: Polymorphic ventricular tachycardia and other complex arrhythmias in organophosphate insecticide poisoning. *J Electrocardiography* 1984; 17:97-102.
4. Choy A., et al: Normalization of acquired QT prolongation in humans by intravenous potassium. *Circulation* 1997; 96: 2149-2154.
5. Chuang F., et al: QTc prolongation indicates a poor prognosis in patients with organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* 1996;14:451-453.
6. Drolet Benoit, Khalifa Majed, Daleau Pascal, et al. Block of the Rapid component of the Delayed Rectifier Potassium Current by the Prokinetic Agent Cisapride Underlies Drug-Related Lengthening of the QT Interval. *Circulation*. 1998; 97 (2), 204-210
7. Ellenhorn, M. *Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Second Edition. Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland 1997.
8. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA et al: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 3rd ed. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, CT, 1998.
9. Haddad LM & Winchester JF: *Clinical Management of Poisonings and Drug Overdose*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1983.
10. Ludomirsky A, Klein HO, Sarelli P et al: Q-T prolongation and polymorphous ("torsade de pointes") ventricular arrhythmias associated with organophosphorous insecticide poisoning. *Am J Cardiol* 1982; 49:1654-1658.
11. Morganroth, J.: Relations of QT prolongation on the electrocardiogram to torsades de pointes: definitions and mechanisms. *The Am Jou of Car* 1993; 72:10B-13B.
12. Moss Arthur. Measurement of the QT interval and risk associated with QTc interval prolongation: A review. *Am J Cardiol* 1993;72:23B-25B.
13. Napolitano Carlo, Priori Silvia, Schwartz Peter. *Drugs* 1994;47(1):51-65.
14. Neil Moore E.: Mechanisms and models to predict a QTc effect. *The Am J Cardiol* 1993; 71: 4B-9B.
15. Priori Silvia, Napolitano Carlo, Schwartz Peter. Long QT Syndrome: Clinical and Molecular Aspects. *Cardiologia al Día*. 1998; 1 (2), 64-73.
16. Priori Silvia, Cantú Francesco. QT Interval: Measurement Interpretation and Clinical Application. *Cardiología al Día*. 1998; 1 (1), 9-13
17. Roden D., et al: multiple mechanisms in the long-QT syndrome: Current knowledge, gaps, and future directions. *Circulation* 1996; 94: 1996-2012.
18. Roden Dan M. Electrophysiology, pacing and arrhythmia. *Clin Cardiol* 1997;20:285-290.
19. Saadeh A., et al: Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphates poisoning. *Heart* 1997; 77: 461-464.

20. Tan Hanno et al. Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndrome and Torsade de pointes. *Ann Intern Med* 1995;122:701-714.
21. Tzivoni, Dan. Banai, S, et al. Treatment of Torsade de Pointes with Magnesium Sulfate. *Circulation*. 1988; 77 (2), 392-397
22. Viccellio P.: *Emergency Toxicology*. Second edition. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1998, p.165
23. Viskin, Sami. Long QT syndromes and torsade de pointes. *The Lancet* 1999; 354:1625-1633.
24. Woosley R., Sale M.: QT interval: a measure of drug action. *Am J Cardiol* 1993; 72: 36B-43B.
25. www.QTdrugs.org
26. www.torsades.org
27. Zellinger I, Arad M et al: Organophosphates and the heart. *Chest* 1993; 103:576-582.