

Síndrome de QT largo adquirido en pacientes ingresados en UCI

R. RIDRUEJO SÁEZ, B. ZALBA ETAYO, E. CIVEIRA MURILLO,
N. MONTES CASTRO Y J. MUNÁRRIZ HINOJOSA

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

Objetivo. Analizar la frecuencia, la etiología, la asociación con arritmias y la mortalidad del síndrome de QT largo (SQTL) adquirido en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Diseño. Estudio retrospectivo.

Ámbito. Una UCI médica de 17 camas.

Pacientes y método. Pacientes ingresados en la UCI entre enero de 1997 y julio de 2004 que desarrollaron SQTL. Se consideró SQTL un QT largo para la frecuencia cardíaca o un QT corregido (QTc) > 0,45 segundos en hombres o > 0,46 segundos en mujeres.

Variables de interés principales. Las variables estudiadas fueron edad, género, motivo de ingreso, cardiopatía asociada, asociación a fármacos y clase implicada, presencia de arritmias y tratamiento empleado, mortalidad en la UCI.

Resultados. Se incluyeron 88 pacientes (48 mujeres y 40 hombres con edad media de $55,8 \pm 19,8$ años). El principal motivo de ingreso fue la intoxicación medicamentosa. La etiología se asoció a fármacos en 54 casos (61,4%), siendo los más frecuentemente asociados: psicotrópicos, 41 ocasiones (75,9%), antiarrítmicos, 22 (40,7%), antimicrobianos, 4 (7,4%) y otros, 6 (11,1%). El 50% de los pacientes mostró alguna arritmia, siendo la taquicardia ventricular (TV) la más frecuente en 26 ocasiones (59,1%), seguida de torsades de Pointes (TdP) en 15 casos (34,1%). Esta arritmia fue significativamente más frecuente en

el sexo femenino. Precizaron tratamiento 53 pacientes (60,2%), de ellos 29 (33%) recibieron tratamiento iónico, 14 (26,4%) sobrestimulación con marcapasos y 15 (17%) necesitaron cardioversión. La mortalidad fue del 6,8%.

Conclusiones. Los psicofármacos, fundamentalmente los antidepresivos, son los más frecuentemente relacionados con SQTL en nuestro medio. La arritmia más frecuente es la TV.

PALABRAS CLAVE: síndrome de QT largo, torsades de Pointes, etiología, tratamiento, fármacos.

LONG QT SYNDROME ACQUIRED IN PATIENTS ADMITTED TO THE ICU

Objective. Analyze the frequency, etiology, association with arrhythmias and mortality of long QT syndrome (LQTS) acquired in the Intensive Care Unit (ICU).

Design. Retrospective study.

Scope. A 17-bed medical ICU.

Patients and methods. Patients admitted to the ICU between January 1997 and July 2004 who developed LQTS. LQTS was considered to be a long QT for the heart rate or corrected QT (QTc) > 0.45 seconds in men and > 0.46 seconds in women.

Principal variables of interest. The variables studied were age, gender, reason for admission, associated heart disease, association to drugs and class involved, presence of arrhythmias and treatment used, mortality in ICU.

Results. A total of 88 patients (48 women and 40 men with mean age of 55.8 ± 19.8 years) were included. The main reason for admission was drug poisoning. The etiology was associated

Correspondencia: Dra. R. Ridruejo Sáez.
C/ Alemania, 6, 3.º A.
50010 Zaragoza. España.
Correo electrónico: raridru@mixmail.com

Manuscrito aceptado el 2-III-2005.

to drugs in 54 cases (61.4%), the most frequently associated ones being: psychotropics, 41 times (75.9%), antiarrhythmics, 22 (40.7%), antimicrobial, 4 (7.4%) and others, 6 (11.1%). A total of 50% of the patients showed some arrhythmia, ventricular tachycardia (VT) being the most frequent in 26 occasions (59.1%), followed by *torsades de Pointes* (TdP) in 15 cases (34.1%). This arrhythmia was significantly more frequent in the female gender. A total of 53 patients (60.2%) required treatment. Twenty nine (33%) of them received ionic treatment, 14 (26.4%) overstimulation with pacemakers and 15 (17%) needed cardioversion. Mortality was 6.8%.

Conclusions. Psychodrugs, basically antidepressives, are the most frequently related with LQTS in our setting. The most frequent arrhythmia is VT.

KEY WORDS: long QT syndrome, torsade de Pointes, etiology, treatment, drugs.

INTRODUCCIÓN

El intervalo QT representa la actividad eléctrica ventricular, tanto la despolarización como la repolarización. La frecuencia cardíaca es un determinante de la duración del mismo, acortándose con el incremento de ésta, de ahí que existan numerosas fórmulas que corrigen, según la frecuencia cardíaca, la duración del intervalo QT, siendo la más utilizada la fórmula de Bazzet¹: QT corregido = QT/\sqrt{RR} .

El aumento del intervalo QT es el resultado de una alteración de la repolarización ventricular, relacionada con cambios en los canales iónicos, especialmente de potasio, que puede desencadenar una taquicardia ventricular característica conocida como torsades de Pointes (TdP).

La mayoría de los autores aceptan como QT prolongado una duración superior a 0,45 segundos en hombres y 0,46 segundos en mujeres y niños²⁻⁴. Un intervalo QT mayor de 0,50 segundos se asocia con

un mayor riesgo de TdP, aunque no está establecido el umbral de QT considerado libre de riesgo proarrítmico².

La causa más frecuente del síndrome de QT largo (SQTL) adquirido es el uso de fármacos, algunos de los cuales son frecuentemente empleados en la práctica clínica⁵⁻¹¹, de ahí la importancia de revisar este síndrome en la población de pacientes críticos, tanto para conocer los fármacos que lo producen como la repercusión clínica del mismo.

PACIENTES Y MÉTODO

Presentamos una serie retrospectiva de los casos de SQTL adquirido registrados entre los 9.730 pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) médica de 17 camas, desde enero de 1997 a julio de 2004.

Se consideró como caso a todo paciente ingresado en la UCI que tuviera SQTL entre los diagnósticos al alta, excluyendo el congénito y definiendo dicho síndrome por la presencia de un intervalo QT alargado para la frecuencia cardíaca o un intervalo QT corregido (QTc) según la fórmula de Bazzet¹ mayor de 0,45 segundos en hombres y de 0,46 segundos en mujeres en un electrocardiograma (ECG) realizado durante el ingreso en la UCI.

De cada paciente se registraron las siguientes variables: datos clínicos (edad, género, presencia de cardiopatía isquémica, motivo de ingreso y estado vital al alta de la UCI), etiología del SQTL, empleo de fármacos asociados a la aparición de SQTL y/o potenciadores de TdP (psicotropos, antiarrítmicos, antibióticos y otros) (tabla 1), presencia de arritmias (taquicardia ventricular, TdP, fibrilación ventricular, extrasistolia ventricular, bradicardia y asistolia) y el tratamiento aplicado cuando fue necesario (magnesio, calcio, potasio, lavado más carbón activado, alcalinización urinaria, sobreestimulación con marcapasos y cardioversión).

En cuanto al análisis estadístico las variables cuantitativas se expresan mediante media \pm desviación estándar (DE) y las cualitativas mediante por-

TABLA 1. Fármacos que prolongan el intervalo QT y/o inducen torsades de Pointes

Antiarrítmicos	Clase IA: quinidina, procainamida, disopiramida Clase IC: encainida, flecainida Clase III: sotalol, amiodarona, ibutilide, dofetilide, bretilio
Antianginosos	Bepidil, terodilina
Inotropos	Amrinona, milrinona, dobutamina
Diuréticos	Indapamida
Antidepresivos	Amitriptilina, imipramina, desipramina, setralina, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, doxepina, citalopram, maprotilina, etc.
Antipsicóticos	Tioridazina, pimozide, ziprasidona, risperidona, haloperidol, clorpromazina, droperidol, olanzapina, etc.
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina, difenhidramina, prometazina, ebastina, loratidina, etc.
Antimicrobianos	Claritromicina, eritromicina, pentamidina, fluconazol, levofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, foscarnet, cloroquina, etc.
Antagonistas colinérgicos	Cisapride, insecticidas organofosforados
Antagonistas de receptores serotoninérgicos	Ketanserina, dolasetrón
Otros	Amiloride, bromocriptina, tacrolimus, cocaína, metadona, litio, carbamazepina, domperidona, 5-fluoracilo, adriamicina, tamoxifeno, efavirenz, octeótrido, ondasetrón, vasopresina, zolmitriptán, sumatriptán, nicardipino, felbamato, salmeterol, etc.

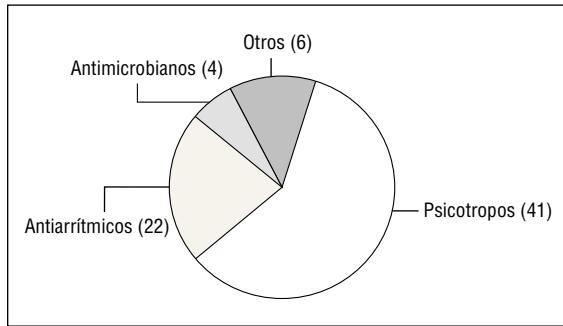


Figura 1. Fármacos asociados a síndrome de QT largo.

centajes. La comparación de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de χ^2 considerando como nivel de significación estadística un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 88 casos de SQTl adquirido de los cuales 48 correspondían a mujeres y 40 a hombres con edades comprendidas entre los 15 y los 87 años (media \pm DE: $55,8 \pm 19,8$). Sesenta y cinco de ellos (73,9%) mostraban QT alargado en el ECG de ingreso, mientras que los 23 restantes (26,1%) lo desarrollaron durante su estancia en la UCI.

Respecto a la etiología se observó asociación a fármacos en 54 casos (61,4%), a cardiopatía isquémica en 19 casos (21,6%), de los que 10 presentaron infarto agudo de miocardio, siendo de localización inferior en la mitad de los casos, y en 15 casos (17%) no hallamos la etiología responsable.

De los 54 pacientes con SQTl asociado a fármacos, 34 eran mujeres y 20 hombres ($p = 0,052$). En 21 casos (38,8%) se observó empleo de varios fármacos. Los fármacos relacionados con la aparición del SQTl fueron los siguientes: psicotropos en 41 ocasiones (75,9%) (antidepresivos tricíclicos 18, otros antidepresivos 8, neurolépticos 9, carbamazepina 4 y litio 2), antiarrítmicos en 22 ocasiones (40,7%) (amiodarona 11, asociación de antiarrítmicos en 8, flecainida 1, propafenona 1 y procainamida 1), antimicrobianos en 4 casos (7,4%) (ciprofloxacino 1, claritromicina 1, trimetopim-sulfametoxazol 1 y cloroquina 1), y otros agentes en 6 casos (11,%) (metadona 2, cocaína 1, insecticidas organofosforados 1, indapamida 1 y amiloride 1) (fig. 1).

Se observaron alteraciones iónicas en 14 pacientes (15,9%), siendo la más frecuente la hipopotasemia, registrada en 9 (10,2%) ocasiones, seguida de hipocalcemia en 4 (4,5%) e hipomagnesemia en 1 (1,1%).

En cuanto al motivo del ingreso, la intoxicación medicamentosa fue la causa más frecuente, ocurriendo en la mitad de los 54 casos de SQTl asociado a fármacos. Otros motivos de ingreso fueron: síncope 10 (18,5%), dolor torácico 16 (29,6%), arritmia 21 (38,9%), coma 5 (9,25%), insuficiencia respirato-

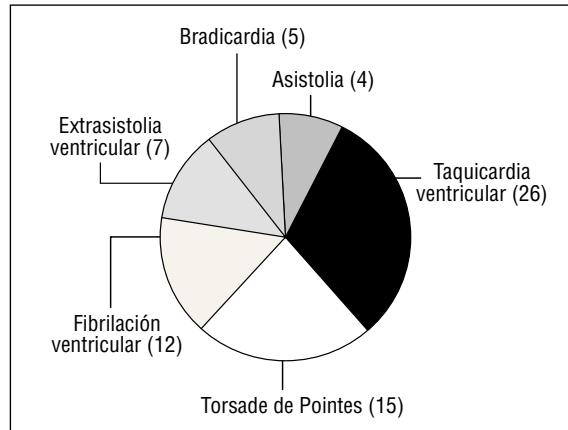


Figura 2. Arritmias presentadas en nuestra serie (88 pacientes).

ria 5 (4,25%) y edema agudo de pulmón 4 (7,4%). El motivo de ingreso más frecuente en el sexo femenino fue la intoxicación medicamentosa y en el masculino la cardiopatía isquémica.

La mitad de los pacientes incluidos en esta serie presentaron algún tipo de arritmia. En 17 de ellos (38,6%) no había asociación a fármacos y de los pacientes en los que existía esta asociación fueron los antiarrítmicos los más frecuentemente asociados, 16 casos (36,6%), seguido de psicofármacos en 11 casos (25%) y antibióticos en 3 (6,81%).

Entre las arritmias detectadas, la más frecuente fue la taquicardia ventricular en 26 pacientes (59,1%), seguida de la TdP en 15 (34,1%), siendo esta última significativamente más frecuente en mujeres (12 de los 15 casos) (fig. 2). En 22 casos se observó más de una arritmia, siendo la asociación más frecuente la taquicardia ventricular más TdP en 12 ocasiones (27,3%). De los 15 casos que presentaron TdP, en 12 se observó asociación a fármacos, siendo los antiarrítmicos los causantes más frecuentes (8 casos), seguidos de psicofármacos, en 5 ocasiones y antibióticos en 2.

Se instauró tratamiento en 53 (60,2%) pacientes, 38 de ellos cuando el SQTl estaba asociado a fármacos (fig. 3). En los casos de intoxicación se realizó lavado gástrico más carbón activado en 17 (19,3%) pacientes y alcalinización urinaria en 3 (3,4%).

Durante el ingreso en UCI fallecieron 6 pacientes (6,8%), 5 de ellos presentaron TdP, 2 fibrilación ventricular, y todos ellos más de una arritmia. El 33% de los casos de TdP fallecieron.

DISCUSIÓN

El SQTl adquirido está relacionado con diversas causas que incluyen alteraciones iónicas, sobre todo hipopotasemia, fármacos, cardiopatía isquémica, insecticidas organofosforados, anomalías metabólicas y cerebrovasculares¹²⁻¹⁴. La causa más frecuente de SQTl adquirido es el inducido por fármacos, siendo

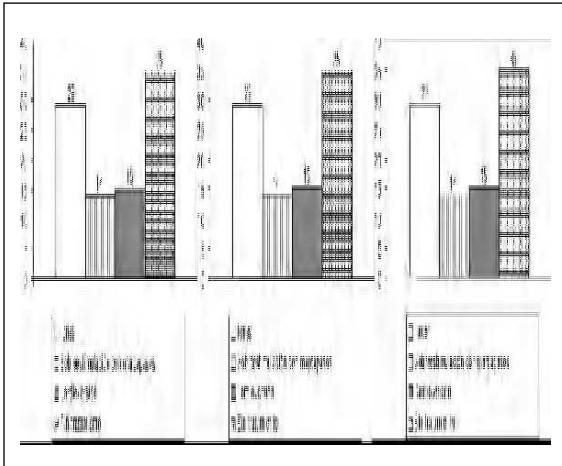


Figura 3. Tratamiento aplicado en 88 casos de pacientes con síndrome de QT largo.

los antiarrítmicos el grupo más frecuentemente implicado. En la última década se han ido incluyendo otros grupos de fármacos que también pueden prolongar el intervalo QT, producir TdP y/o muerte súbita^{15,16} (tabla 1).

Al menos cada semana se añade un nuevo agente a esta lista, lo cual dificulta su prevención¹⁷. En nuestra serie los fármacos asociados con más frecuencia han sido los psicótropos, lo que puede estar condicionado por el uso común de éstos en una gran proporción de los enfermos hospitalizados y de la población en general, y por el hecho de que el principal motivo de ingreso fue la intoxicación medicamentosa, especialmente por este tipo de fármacos.

La mayor frecuencia en mujeres tanto del SQTl asociado a fármacos como de TdP encontrada en esta serie coincide con otros estudios que identifican al sexo femenino como un factor asociado al riesgo de TdP en pacientes con SQTl congénito o adquirido¹⁸, sin existir una clara explicación para este hallazgo¹⁹⁻²² (tabla 2).

La prolongación del intervalo QT inducida por fármacos no es *per se* arritmogénica, de hecho, los antiarrítmicos clase III se diseñaron para prolongar el intervalo QTc e incrementar el período refractario miocárdico, a través del cual ejercen el efecto antiarrítmico deseado.

Por otra parte, hay fármacos que prolongan el intervalo QT y producen TdP de una forma directamente proporcional al aumento de la dosis como el sotalol¹⁶, pero otras, como la quinidina, la procainamida y la disopiramida pueden producir TdP con dosis terapéuticas o subterapéuticas²³. Asimismo, las drogas pueden tener metabolitos con capacidad proarrítmica, de modo que en ocasiones, las concentraciones pico plasmáticas no se corresponden con mayor generación de TdP, aunque sí se ha observado mayor frecuencia cuando se asocian dos o más fármacos que prolonguen el QT, como ocurre en la asociación de azoles y macrólidos²⁴⁻²⁶. Por este moti-

TABLA 2. Factores que aumentan el riesgo de torsades de Pointes

Sexo femenino
Edad avanzada
Enfermedad cardíaca orgánica (SQTl congénito, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía dilatada o hipertrófica, miocarditis, etc.)
Bradicardia
Terapia digitalica
Alteraciones iónicas (↓ K, Ca, Mg)
QT basal prolongado
Polimorfismo de canales iónicos
Conversión reciente de una FA especialmente con fármacos que prolonguen QT
Infusión rápida de fármacos que prolonguen QT
Múltiples fármacos con mecanismo de acción de inducción o inhibición de citocromo P450
Enfermedad hepática

SQTl: síndrome de QT largo; FA: fibrilación auricular; K: potasio; Ca: calcio; Mg: magnesio.

vo, creemos que no resultaría útil la medición de las concentraciones plasmáticas del fármaco debido a la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica.

Respecto a otras causas responsables de SQTl, la cardiopatía isquémica puede favorecer este síndrome, tanto por la disregulación que se produce de los canales iónicos, especialmente de potasio, como por la sensibilización del miocardio a los fármacos que pueden prologar el intervalo QT. También cabe destacar la frecuencia de las alteraciones iónicas registradas en nuestra serie, en la mayoría de los casos hipopotasemia secundaria al tratamiento diurético establecido previamente y utilizado de forma habitual por nuestros pacientes.

En cuanto a la arritmia más característica de este síndrome, los resultados de nuestra serie son similares a un estudio de la *Food and Drug Administration* (FDA) sobre 2.194 pacientes con TdP en el que se observó que los antiarrítmicos son los que producen TdP con más frecuencia, seguidos de psicótropos y antimicrobianos²⁷.

La prolongación del intervalo QT es capaz de provocar arritmias en un porcentaje variable de los pacientes con dependencia de la causa o el fármaco asociado, aunque en numerosas ocasiones el paciente permanece asintomático y no precisa tratamiento. La TdP tiende espontáneamente a revertir, aunque también puede recurrir o degenerar en fibrilación ventricular, por lo que los tratamientos empleados varían en función de su evolución. Cuando existe inestabilidad hemodinámica o la TdP no cede, la terapia indicada es la cardioversión, pero para prevenir la recurrencia de esta arritmia deberíamos retirar los fármacos que pueden producirla, corregir las alteraciones electrolíticas si existen y administrar magnesio. El siguiente paso sería la sobreestimulación con marcapasos o más raramente con isoproterenol²⁸. En nuestra serie un porcentaje elevado precisó tratamiento, aunque hay que reseñar que en la mayor parte de los casos el cuadro se solucionó únicamente con administración de iones, precisando cardioversión sólo 15 pacientes de los 53 tratados.

La mortalidad global en nuestro grupo fue del 6,8%, no pudiendo comparar dicha cifra ante la ausencia de series de similares características en la literatura. Sin embargo, la mortalidad de la TdP publicada oscila entre el 10%-17%⁷, inferior a nuestra serie, en la que fallecieron el 33% (5 de 15 pacientes), si bien, esta diferencia puede estar influida por el tamaño muestral.

Por todo esto, tras finalizar nuestro estudio y de acuerdo con los expertos^{29,30}, creemos recomendable realizar ECG antes y después de iniciar tratamientos con los fármacos comentados y medir sistemáticamente el intervalo QT para detectar de forma precoz el SQTL y evitar arritmias malignas que podrían llevar a un desenlace fatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-70.
2. Aytemir K, Maarouf N, Gallagher MM, Yap YG, Waktare JEP, Malik M. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise electrocardiograms. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22:1397-401.
3. Moss AJ. Long QT syndrome. *JAMA*. 2003;289:2041-4.
4. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary QT syndrome. *Circulation*. 1995;92:2929-34.
5. Vaneiro G, Vidal JL, Montenegro JL, Fernández P, Banina D. Intervalo QTU prolongado durante el uso de cisapride. *Rev Med Uruguay*. 2000;16:160-4.
6. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1774-82.
7. Ahmad SR, Wolfe SM. Cisapride and torsades de Pointes. *Lancet*. 1995;345:508.
8. Drolet B, Khalifa M, Daleau P, Hamelin BA, Turgeon J. 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;97:204-10.
9. Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med*. 1996;335:290-1.
10. Woosley R, Chen Y, Freiman J, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA*. 1993;269:1532-6.
11. Drici M, Knollmann B, Wang WX, Woosley RL. Cardiac actions of erythromycin: influence of female sex. *JAMA*. 1998;280:1774-6.
12. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2000;23:241-7.
13. Rossing P, Breum L, Major-Pedersen A, Sato A, Winding H, Pietersen A. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001;18:199-205.
14. Choy AM, Lang CC, Roden DM, Robertson D, Wood AJ, Robertson RM, et al. Abnormalities of the QT interval in primary disorders of autonomic failure. *Am Heart J*. 1998;136:664-71.
15. Shah RR. The significance of QT interval in drug development. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:188-202.
16. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de Pointes. *Heart*. 2003;89:1363-72.
17. Priori SG. Exploring the hidden danger of noncardiac drugs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:1114-6.
18. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de Pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA*. 1993;270:2590-7.
19. Wu Y, Anderson ME. Reduced repolarization reserve in ventricular myocytes from female mice. *Cardiovasc Res*. 2002;53:763-9.
20. Pham TV, Sosunov EA, Gainullin RZ, Danilo P Jr, Rosen MR. Impact of sex and gonadal steroids on prolongation of ventricular repolarization and arrhythmias induced by I(K)-blocking drugs. *Circulation*. 2001;103:2207-12.
21. Pham TV, Sosunov EA, Anyukhovskiy EP, Danilo P Jr, Rosen MR. Testosterone diminishes the proarrhythmic effects of dofetilide in normal female rabbits. *Circulation*. 2002;106:2132-6.
22. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350:1013-22.
23. Webb CL, Dick M, Rocchini AP, Snider AR, Crowley DC, Beekman RH, et al. Quinidine syncope in children. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:1031-7.
24. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38:41-57.
25. Renwick AG. The metabolism of antihistamines and drug interactions: the role of cytochrome P450 enzymes. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:116-24.
26. Shah RR. The significance of QT interval in drug development. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:188-202.
27. Fung MC, Hsiao-hui WH, Kwong K, Hornbuckle K, Muniz E. Evaluation of the profile of patients with QTc prolongation in spontaneous adverse event reporting over the past three decades-1969-98. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2000;9 Suppl 1:S24.
28. Muñoz Castellano J. Síndrome de QT largo y torsade de Pointes. *Emergencias*. 2004;16:85-92.
29. Shah RR. Pharmacogenetic aspects of drug-induced torsade de pointes: potential tool for improving clinical drug development and prescribing. *Drug Saf*. 2004;27:145-72.
30. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*. 2003;289:2120-7.

Conflicto de intereses. Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estemos afiliados.