



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E. HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

FRECUENCIA DE QT LARGO Y SUS POTENCIALES AGENTES DETERMINANTES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CARDIOVASCULARES DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. MIGUEL ORTEGA RAMÍREZ**

TUTORES:

Dr. Marco Antonio Robles Rangel. Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares. UMAE, Hospital de Cardiología, CMNSXXI, IMSS

M en C. Dra. Ma. Alejandra Madrid Miller. Jefe de la División de Investigación en Salud, UMAE Hospital de Cardiología, CMNSXXI, IMSS.

COTUTOR:

Dr. Erick Ramírez Arias. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares. UMAE, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

México, D.F. Agosto 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA SIGLO XXI

DR. MOISÉS CALDERÓN ABBO
Director General
Profesor Titular Del Curso de Cardiología.
UMAE, Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional siglo XXI

DR. JESÚS SALVADOR VALENCIA SÁNCHEZ
Director de Educación e Investigación en salud
UMAE, Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional siglo XXI

M EN C. DRA. MA. ALEJANDRA MADRID MILLER
Jefe de la División de Investigación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

DR MARCO ANTONIO ROBLES RANGEL
Médico adscrito a la Unidad de cuidados intensivos cardiovasculares
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3604
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 20/05/2014

DR. MARCO ANTONIO ROBLES RANGEL

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FRECUENCIA DE QT LARGO Y SUS POTENCIALES AGENTES DETERMINANTES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CARDIOVASCULARES DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3604-6

ATENTAMENTE

DR.(A). MOISÉS CALDERÓN ABBO

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3604

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

	TÍTULO	PAG.
1	Resumen	5
2	Antecedentes	9
3	Justificación	13
4	Planteamiento del problema	14
5	Objetivo	15
6	Diseño del estudio	16
7	Criterios de selección	17
8	Definición de variables	18
9	Procedimiento	30
10	Análisis estadístico	33
11	Consideraciones éticas	34
12	Recursos y factibilidad	35
13	Resultados	35
14	Discusión	39
15	Conclusión	42
16	Bibliografía	43
17	Anexos	49

RESUMEN

El QT largo adquirido está ocasionado por la presencia de factores reversibles o no, que prolongan la fase de repolarización del potencial de acción. El QT largo se ha relacionado con mayor riesgo de muerte de origen cardiovascular y algunos estudios en pacientes hospitalizados lo han relacionado con un mayor tiempo de estancia intrahospitalaria y una mayor mortalidad. Se han identificado diversos factores asociados a QT largo adquirido como la edad avanzada, el género femenino, trastornos electrolíticos, insuficiencia cardiaca, interacciones farmacológicas, el infarto del miocardio, entre otros. Sin embargo, se ha observado que existe un riesgo variable de desarrollar QT largo ya que existen mecanismo fisiológicos que mantienen una repolarización cardiaca normal y pueden hacer a un individuo menos susceptible de adquirir un QT largo en presencia agentes externos como los fármacos o la hipocaliemia.

Objetivo del estudio.

Estimar la frecuencia con la que pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos de la UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre los meses de enero a abril del 2014, con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo tipo infarto agudo del miocardio con y sin elevación del segmento ST, tenían un QT corregido de más de 500 milisegundos.

Material y Métodos.

Se realizará un estudio retrospectivo que incluirá a los pacientes que ingresaron a la Unidad de cuidados intensivos cardiovasculares de la UMAE

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI entre el mes de enero 2014 y febrero 2014, con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo tipo infarto del miocardio con elevación del segmento ST e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST, en cuyo expediente se disponga de los electrocardiogramas que se realizaron durante su estancia en dicho servicio, así como las notas médicas, estudios de laboratorio y hoja de indicaciones médicas que permitan obtener la información requerida para cumplir los objetivos.

En cada paciente se analizarán los electrocardiogramas realizados durante su estancia en la unidad coronaria y se calculará el intervalo QT corregido con fórmula de Bazett ($QTc = QT / \text{raíz cuadrada de RR}$) (21). Se considerará que los pacientes tenían QT largo cuando se obtenga un intervalo igual o mayor a 500 milisegundos, puesto que esta cifra es la que se ha relacionado con un mayor riesgo de eventos adversos. Mediante el uso del expediente se buscarán los factores contribuyentes para el alargamiento del QT en aquellos pacientes con QT igual o mayor a 500 milisegundos. Mediante las indicaciones médicas, se buscará si el paciente estaba recibiendo una combinación de fármacos que potencialmente produce QT largo. También se aplicará en forma retrospectiva la escala de riesgo para desarrollar QT largo adquirido en pacientes hospitalizados haciendo uso del expediente y con base en el primer día del ingreso del paciente a la unidad coronaria. Se registrará qué pacientes recibieron una terapia de reperfusión exitosa con el fin de analizar si este tratamiento tuvo alguna influencia en el riesgo de desarrollar QT largo.

Resultados.

Se analizaron los expedientes de 92 pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares entre los meses de enero y febrero 2014 que cumplieron con los criterios de inclusión. Se identificaron 7 pacientes que durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares desarrolló QT largo adquirido (8 %). Los factores predisponentes para el desarrollo de QT largo adquirido que se identificaron fueron: hipocaliemia en 1 paciente, disfunción renal en 2 pacientes, insuficiencia cardiaca en 5 pacientes, sepsis en 2 pacientes, uso de diurético de asa en 5 pacientes, prescripción de uno o más fármacos (distintos al diurético de asa) que alargan el QT en 3 pacientes. Los fármacos identificados fueron haloperidol, amiodarona, dexmedetomidina y ondansetrón. A uno de estos pacientes se le prescribió de forma concomitante amiodarona (inhibidor de isoenzima 2D6) y ondansetrón (sustrato), la cual es una interacción farmacológica asociada a desarrollo de QT largo. Ninguno de los 7 pacientes que desarrolló QT largo recibió terapia de reperfusión exitosa

Conclusiones.

Entre los 92 casos que fueron analizados, se identificaron 7 pacientes con QT largo adquirido (8%), ninguno de ellos recibió terapia de reperfusión exitosa. Los factores predisponentes más frecuentes fueron la insuficiencia cardiaca y el uso de diurético de asa. Se identificó una potencial interacción farmacológica (ondansetrón con amiodarona) que contribuyó al desarrollo de QT largo en un paciente.

Datos del alumno	
Apellido paterno:	Ortega
Apellido Materno:	Ramírez
Nombre (s):	Miguel
Teléfono:	55 34 64 52 68
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Médico Cirujano
Número de cuenta:	510213811
Datos de los Asesores	
Apellido paterno	Robles
Apellido materno	Rangel
Nombre(s)	Marco Antonio
Apellido Paterno	Madrid
Apellido Materno	Miller
Nombre(s)	María Alejandra
Datos de la Tesis	
Título:	Frecuencia de QT largo y sus potenciales agentes determinantes en pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares del hospital de cardiología del centro médico nacional siglo XXI.
No. De páginas:	50
Año:	2014
Número de registro:	R- 2014-3604-6

ANTECEDENTES

El intervalo QT prolongado puede separarse en 2 categorías: el síndrome de QT largo congénito, el cual consiste en una patología hereditaria asociada a la mutación de genes que afectan la presencia o actividad de varios canales iónicos en el miocito, promoviendo el alargamiento de la fase de repolarización (1); el QT largo adquirido, el cual está ocasionado por la presencia de factores reversibles o no, que prolongan la fase de repolarización del potencial de acción. Los medicamentos, se encuentran entre los factores de riesgo más comunes y generan un alargamiento del intervalo QT a través del bloqueo del canal I_{Kr} (2). El QT largo se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar taquicardia ventricular polimórfica (3,4), muerte de origen cardiovascular (5), enfermedad arterial coronaria (6) y muerte súbita (7).

Algunos estudios han relacionado el QT prolongado en pacientes hospitalizados con un mayor tiempo de estancia intrahospitalaria y una mayor mortalidad (8, 9).

En los pacientes con infarto del miocardio, se ha sugerido que el intervalo QT largo en el electrocardiograma de superficie es un indicador de mayor riesgo de muerte súbita y mayor daño miocárdico (10, 11).

Por otra parte, se ha observado que la terapia de reperfusión coronaria reduce de forma significativa la duración del intervalo QT, sin embargo en aquellos que permanecen con intervalo QT prolongado, hay una mayor incidencia de muerte súbita, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular sostenida en el seguimiento a un año. (12).

Se han identificado diversos factores asociados a QT largo inducido por fármacos tales como el género femenino, hipocaliemia, bradicardia, cardioversión reciente en un paciente con fibrilación auricular (especialmente con un fármaco que prolonga el QT), insuficiencia cardíaca, QT basal prolongado, hipomagnesemia severa, síndrome de QT largo subclínico (13, 14).

En un estudio prospectivo llevado a cabo en pacientes que ingresaron a una unidad de cuidados cardiovasculares en estados Unidos, 251 pacientes (27.9%) tenía ya el QT prolongado a su ingreso y de ellos, al 34.7% se les administró un fármaco que inducía mayor alargamiento del QT, observando un incremento de dicho intervalo de hasta 60 milisegundos en el 57% de los casos (15).

En otro estudio realizado en pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos cardiovasculares, se observó que el alargamiento del intervalo QT es una de las principales complicaciones a raíz de una interacción farmacológica, observándose hasta en 37% de los pacientes, siendo el haloperidol, amiodarona, ondansetrón y metronidazol los fármacos más comúnmente implicados (16).

Una Interacción farmacológica ocurre cuando los efectos esperados para un medicamento son modificados por la prescripción concomitante de otro, el cual genera cambios en la farmacocinética o farmacodinamia que resultan en una mayor posibilidad de producir efectos adversos o inducir falla terapéutica (17-19).

Las Interacciones farmacocinéticas ocurren cuando se modifica la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de una droga, las interacciones farmacodinámicas ocurren cuando un medicamento altera la acción de otro al utilizar el mismo receptor, generando un efecto aditivo u opuesto. Uno de los

mecanismos más importantes implicados en las IF es el metabolismo mediado por el Citocromo P450 (CYP450). El 90% de los fármacos conocidos se metabolizan por siete isoenzimas del CYP450: 3A4, 3A5, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 Y 2E1. Un medicamento puede inducir, inhibir o ser el sustrato de una determinada isoenzima CYP450 y estos procesos de inducción e inhibición son los que dan lugar a una gran variedad de interacciones (19-21).

La incidencia global de las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes que se presentan como causa de ingreso a los hospitales es difícil de precisar, ya que la mayoría pasan desapercibidas o no son reportadas. Los efectos adversos de las IF pueden ser atribuidos erróneamente a un empeoramiento de la patología de base o confundirse con otra enfermedad (22,23).

En el estudio llevado a cabo por Armahizer y cols. la amiodarona fue uno de los medicamentos más comúnmente implicados en las interacciones farmacológicas que generan QT largo. Dentro de las interacciones farmacocinéticas, la amiodarona puede fungir como el fármaco sustrato al combinarla con metronidazol, el cual actúa como un inhibidor de la isoenzima CYP3A4 potencializando así el efecto de la amiodarona. Así mismo la amiodarona puede actuar como inhibidor de la isoenzima 2D6, lo cual en combinación con ondansetrón o haloperidol (sustratos) incrementaría el riesgo de QT largo. El ondansetrón actuando como sustrato puede interactuar con el haloperidol el cual puede inhibir a la isoenzima 2D6, con lo cual se potencian los efectos del ondansetrón y así el riesgo de alargar el QT. Dentro de las interacciones farmacodinámicas la amiodarona junto con haloperidol y difenhidramina se

encontraron entre las más frecuentes (16). Sin embargo, se ha observado que existe un riesgo variable de desarrollar QT largo inducido por agentes externos como los fármacos, lo cual se explica por un concepto denominado reserva de repolarización reducida, el cual sugiere que los mecanismos fisiológicos que mantienen una repolarización cardiaca normal varía entre los individuos, pero esto no es aparente en un estado basal, mientras que la exposición a un fármaco que produce alargamiento del intervalo QT o la aparición de otro factor desencadenante como hipocaliemia, es más probable que cause QT largo en un individuo susceptible que en uno no susceptible (24, 25).

Actualmente existe una escala de predicción para el desarrollo de QT prolongado en pacientes hospitalizados en una terapia intensiva cardiovascular. Se analizaron diferentes variables que pueden contribuir al alargamiento del QT y se observó que entre los factores predisponentes de mayor peso se encuentran la edad avanzada (mayores de 68 años), género femenino, uso de diuréticos de asa, potasio menor de 3.5 mEq/dL, QT al ingreso de más de 450 milisegundos, infarto agudo del miocardio, uso de medicamentos que prolongan el QT, sepsis e insuficiencia cardiaca (26). Si bien muchos de estos factores predisponentes son inherentes al paciente o bien no pueden corregirse en forma inmediata, algunos de los factores contribuyentes pueden evitarse, tal como las interacciones farmacológicas o los trastornos electrolíticos. No existe en nuestro medio algún estudio que indique la frecuencia de pacientes con QT largo en una unidad de cuidados intensivos cardiovasculares ni los factores predisponentes más comúnmente implicados.

JUSTIFICACIÓN

En las unidades de cuidados intensivos cardiovasculares hasta el 28% de los pacientes a su ingreso tiene el intervalo QT por arriba de los límites normales y se han identificado diversas condiciones que lo propician, tales como el infarto del miocardio, alteraciones electrolíticas, fármacos, el género femenino, la edad avanzada, entre otros. El QT largo adquirido en los pacientes en estado crítico se ha asociado a una mayor estancia intrahospitalaria y mortalidad. Entre los pacientes con patología cardiovascular el infarto del miocardio es uno de los principales factores contribuyentes al QT largo y este se ha asociado a un peor pronóstico. Otro de los factores desencadenantes más comúnmente implicados son las interacciones farmacológicas, es decir, la combinación inapropiada de fármacos que tienen la capacidad de prolongar el QT.

Debido a que la reserva de repolarización confiere un riesgo variable para desarrollar QT largo en presencia de un factor desencadenante dependiendo de cada individuo y en vista de que los estudios muestran una prevalencia alta de QT largo adquirido en pacientes con patología cardiovascular, resulta importante determinar con qué frecuencia los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares de nuestro hospital, con diagnóstico de infarto del miocardio, desarrollan intervalo QT de igual o mayor a 500 milisegundos y cuáles son los factores condicionantes más comúnmente implicados, esto con el fin de estimar la magnitud del problema así como detectar y corregir los factores predisponentes más frecuentes en nuestro medio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares entre los meses de enero 2014 a febrero 2014, con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo tipo infarto del miocardio con y sin elevación del segmento ST:

¿Cuántos pacientes desarrollaron QT igual o mayor a 500 milisegundos durante su estancia?

¿Cuál es la frecuencia con que se presenta QT corregido de más de 500 milisegundos en pacientes a quienes se les prescribió una interacción farmacológica que potencialmente prolonga el QT?

¿Qué proporción de pacientes tenía a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos un riesgo moderado o alto de desarrollar QT largo, de acuerdo a la aplicación de la escala de predicción de riesgo para QT prolongado en pacientes hospitalizados?

¿Cuáles son los factores que se asociaron potencialmente al alargamiento del intervalo QT en estos pacientes?

¿Cuál es la frecuencia con la que se presenta QT corregido prolongado en pacientes con reperfusión exitosa?

¿Cuál es la frecuencia con la que se presenta QT corregido prolongado en pacientes no reperfundidos?

OBJETIVO GENERAL

En pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos de la UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre los meses de enero a febrero del 2014, con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo tipo infarto del miocardio con y sin elevación del segmento ST:

- Estimar la frecuencia de pacientes que desarrollaron QT corregido igual o mayor a 500 milisegundos durante su estancia
- Establecer la frecuencia con que se presenta QT corregido de más de 500 milisegundos en pacientes a quienes se les prescribió una interacción farmacológica que potencialmente prolonga el QT
- Calcular la proporción de pacientes con riesgo moderado o alto de desarrollar QT largo, de acuerdo a la aplicación de la escala de predicción de riesgo para QT prolongado en pacientes hospitalizados, a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

- Identificar los factores que se asociaron al alargamiento del intervalo QT en estos pacientes
- Determinar la frecuencia con la que se presenta QT corregido prolongado en pacientes con reperfusión exitosa
- Determinar la frecuencia con la que se presenta QT corregido prolongado en pacientes no reperfundidos

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, descriptivo.

LUGAR: UMAE, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

TIEMPO: Enero 2014 a febrero 2014

POBLACIÓN: Pacientes con diagnóstico de infarto del miocardio que requirieron internamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares de la UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

CRITERIOS DE SELECCIÓN

De los pacientes que ingresaron a la Unidad de cuidados intensivos cardiovasculares de la UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI entre el mes de enero 2014 y abril 2014, con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo tipo infarto del miocardio con elevación del segmento ST e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST,

Se incluirán:

- Pacientes >de 18 años
- Cualquier género
- Pacientes sometidos a reperfusión farmacológica y/o mecánica ya sea exitosa o fallida
- Pacientes que no hayan sido sometidos a ningún procedimiento de reperfusión.
- Pacientes cuyo expediente se disponga de los electrocardiogramas que se realizaron durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos así como las notas médicas, estudios de laboratorio y hoja de indicaciones médicas que permitan obtener la información requerida para cumplir los objetivos del estudio.

Exclusión:

- Pacientes que tengan diagnóstico de síndrome de QT largo congénito
- Ritmo de fibrilación o flutter auricular

- Pacientes con ritmo de marcapaso
- Pacientes que no tengan en el expediente los electrocardiogramas realizados durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares.
- Pacientes que no tengan en el expediente las hojas de indicaciones médicas durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares.
- Pacientes cuyo expediente esté incompleto y impida la recolección de los datos necesarios.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DE ESTUDIO:

QT LARGO

Definición conceptual: El intervalo QT es la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q (despolarización ventricular) y el final de la onda T (repolarización ventricular). Representa la duración de la sístole ventricular eléctrica. Debido a que la frecuencia cardiaca (ciclo R-R) es el modificador primario del potencial de acción ventricular, la medición del intervalo QT se debe corregir para un determinado intervalo R-R. Entre las fórmulas más ampliamente usadas para realizar dicha corrección está la fórmula de Bazett: $QT \text{ corregido} = QT / \text{raíz cuadrada del R-R intervalo}$. Se considera un QT corregido prolongado en el

hombre adulto cuando es mayor de 450 milisegundos y en una mujer adulto mayor a 470 milisegundos.

Definición operacional: En cada paciente se analizarán los electrocardiogramas que se tomaron durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares. Dichos electrocardiogramas están tomados a una velocidad de 25 mm/segundo y 10 mm/mV. Se realizará el cálculo de intervalo QT corregido mediante la fórmula de Bazett. El QT se medirá preferentemente en la derivación V2 ya que esta usualmente proporciona la aproximación más cercana al QT más largo. Si el intervalo QT no puede definirse claramente en V2, se buscará la derivación que tenga el final de la onda T más claro. Se considerarán con QT largo, aquellos pacientes con los valores por arriba de 500 milisegundos ya que este valor es el que se ha observado que confiere un mayor riesgo de complicaciones.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: Paciente con QT largo y Paciente sin QT largo

INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA QUE PRODUCE QT LARGO

Definición conceptual:

Una Interacción farmacológica (IF) ocurre cuando la administración concomitante de 2 o más medicamentos incrementa los efectos tóxicos de alguno de los fármacos implicados o bien puede inducir una falla terapéutica de alguno de ellos. Existen combinaciones de medicamentos que por mecanismos farmacocinéticos o farmacodinámicos pueden producir alargamiento del intervalo QT lo cual incrementa el riesgo de desarrollar taquicardia helicoidal y muerte.

Definición operacional:

Se realizará el análisis, identificación y registro de aquellos pacientes con QT corregido igual o mayor a 500 milisegundos que recibieron una interacción farmacológica que potencialmente contribuyó al alargamiento del intervalo QT. Las interacciones que se buscarán de forma intencionada son la combinación de amiodarona (sustrato) con metronidazol (inhibidor de isoenzima 3 A4), ondansetrón (sustrato) con amiodarona (inhibidor de isoenzima 2D6), haloperidol (sustrato) con amiodarona (inhibidor de isoenzima 2D6 y 3 A4), verapamilo (sustrato) con amiodarona (inhibidor de isoenzima 3 A4 y 1 A2), ondansetrón (sustrato) con haloperidol (inhibidor de isoenzima 2D6).

Posteriormente a los pacientes con QT corregido de más de 500 milisegundos o más y con interacción farmacológica identificada, se les aplicará la Escala de probabilidad de interacción farmacológica propuesta por Horn. Esta escala fue diseñada para evaluar la posibilidad de una relación causal entre una interacción farmacológica y un evento adverso detectado. La escala utiliza una serie de 10 preguntas para establecer dicha relación causal y asigna un puntaje del 1 al 10, siendo mayor de 8 una alta probabilidad, 5-8 probable, 2-4 posible, <2 dudoso (31). Las interacciones farmacológicas que se buscarán intencionadamente son aquellas que involucran los fármacos que prolongan el intervalo QT incluidos en el cuadro básico de medicamentos del IMSS y que se utilizan con mayor frecuencia en nuestro medio, tales como ondansetrón, metronidazol, amiodarona, haloperidol, verapamilo.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de Medición: Paciente con interacción farmacológica que potencialmente produce QT largo. Paciente sin interacción farmacológica que produce QT largo.

FACTORES QUE POTENCIALMENTE SE ASOCIAN A QT PROLONGADO

- **FÁRMACO QUE PRODUCE QT LARGO:**

Definición conceptual:

Los medicamentos, se encuentran entre los factores de riesgo más comunes para el desarrollo de QT largo adquirido a través del bloqueo del canal I_{Kr} lo cual prolongan la fase de repolarización del potencial de acción del miocito.

Definición operacional:

A través del expediente se analizarán las indicaciones médicas de cada paciente. Para identificar la presencia de medicamentos que prolongan el QT se recurrirá a la base de datos proporcionada por *Arizona Center for Education and Research on Therapeutics* (27) el cual es una organización dedicada a reducir los efectos adversos relacionados a la prescripción de fármacos que inducen alargamiento del QT y que se ha utilizado como referencia en diversas publicaciones

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: Paciente bajo efecto de fármaco que produce QT largo.
Paciente sin efecto de fármaco que produce QT largo.

- HIPOCALIEMIA

Definición conceptual : La hipocaliemia es un desequilibrio electrolítico, caracterizado por un nivel bajo de potasio en la sangre (3.5 mEq/L o menor).

Definición operacional: Se buscará de forma intencionada en el expediente clínico o en la base de datos del laboratorio, los niveles de potasio medidos de cada paciente incluido en el estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Escala de medición: mEq/L

- HIPOMAGNESEMIA

Definición conceptual : La hipomagnesemia es un desequilibrio electrolítico, caracterizado por un nivel bajo de magnesio en la sangre (1,5 mEq/L o menor).

Definición operacional: Se buscará de forma intencionada en el expediente clínico o en la base de datos del laboratorio, los niveles de magnesio medidos de cada paciente incluido en el estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Escala de medición: mEq/L

- HIPOCALCEMIA

Definición conceptual : La hipocalcemia es un desequilibrio electrolítico, caracterizado por un nivel bajo de calcio en la sangre (menor a 8.5 mg/dL)

Definición operacional: Se buscará de forma intencionada en el expediente clínico o en la base de datos del laboratorio, los niveles de calcio medidos de cada paciente incluido en el estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Escala de medición: mg/L

- EDAD

Definición conceptual: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo

Definición operacional: a través de lo escrito en el expediente clínico se registrará la edad de cada paciente incluido en el estudio. De acuerdo a la escala de predicción de riesgo, aquellos con edad igual o mayor a 68 años tienen más riesgo de desarrollar QT largo adquirido.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: Paciente de menos de 68 años. Paciente de 68 años o más

- GÉNERO.

Definición conceptual: Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales.

Definición operacional: a través de lo escrito en el expediente clínico se registrará el género de cada paciente incluido en el estudio.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: Género femenino, género masculino

- INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA

Definición conceptual: Se refiere a un inicio rápido o un cambio en los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Es una condición que resulta como parte de la progresión de la falla cardíaca crónica o la presencia de un desencadenante lo cual produce una serie de manifestaciones que van desde un incremento en el edema periférico, hasta el edema agudo pulmonar o el choque cardiogénico.

Definición operacional: Se buscará de forma intencionada en el expediente clínico si los pacientes incluidos en el estudio tienen diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: Paciente con insuficiencia cardíaca. Paciente sin insuficiencia cardíaca.

- DISFUNCIÓN RENAL

Definición conceptual:

Es la disminución en el índice de filtrado glomerular, lo que se manifiesta en una presencia elevada de creatinina en el suero y diversos trastornos hidroelectrolíticos y metabólicos.

Definición operacional: Se buscará de forma intencionada en el expediente clínico si los pacientes incluidos en el estudio tienen diagnóstico de Enfermedad renal crónica o aguda. En caso de no estar notificado, se tomará en cuenta los niveles de azoados registrados en la base de datos del laboratorio o el expediente clínico. Una depuración de creatinina calculada con fórmula de MDRD de menos de 30 ml/min se considerará como disfunción renal.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: Paciente con disfunción renal. Paciente sin disfunción renal.

- DISFUNCIÓN HEPÁTICA

Definición conceptual:

La insuficiencia hepática o fallo hepático es la incapacidad del hígado para llevar a cabo su función sintética y metabólica, como parte de la fisiología normal.

Definición operacional: Se buscará de forma intencionada en el expediente clínico si los pacientes incluidos en el estudio tienen diagnóstico de insuficiencia hepática crónica o aguda. En caso de no estar notificado, se tomará en cuenta los niveles de transaminasas y bilirrubinas. En caso de que dichas cifras se encuentren en valores superiores a los normales, se considerará que el paciente cursa con disfunción hepática. No se tomará en cuenta la elevación de transaminasa glutámico oxalacética y/o deshidrogenasa láctica en los pacientes con un síndrome coronario agudo.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: Paciente con disfunción hepática. Paciente sin disfunción hepática.

- SEPSIS

Definición conceptual: Signos y síntomas de respuesta inflamatoria sistémica en respuesta a una infección.

Definición operacional: De acuerdo a lo referido en el expediente clínico, se registrará qué pacientes incluidos en el estudio cursaron con un cuadro de sepsis durante su internamiento en la terapia intensiva cardiovascular.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: Paciente con sepsis. Paciente sin sepsis.

RIESGO DE QT LARGO ADQUIRIDO

Definición conceptual:

Los pacientes hospitalizados tienen una mayor susceptibilidad de desarrollar alargamiento del intervalo QT. Se han identificado tanto factores modificables como no modificables que confieren un mayor riesgo, tales como alteraciones electrolíticas, disfunción renal, uso de medicamentos que alargan el intervalo QT, la combinación de dichos medicamentos, la insuficiencia cardiaca, sepsis e infarto del miocardio, entre otros.

Definición operacional:

Se ha desarrollado y validado una escala para predecir el riesgo de desarrollar intervalo QT prolongado en pacientes hospitalizados. Dicha escala fue creada en un hospital de tercer nivel donde se atendieron pacientes en una unidad de cuidados cardiovasculares. La escala contempla 10 variables y confiere a cada una de ellas 1 o 2 puntos, dando lugar a una puntuación total de 21 puntos. De acuerdo a la suma, un paciente puede tener riesgo bajo con 0 a 6 puntos, moderado con 7 a 10 puntos o alto con 11 a 21 puntos (26).

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: riesgo bajo, riesgo moderado, riesgo alto

TERAPIA DE REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Definición conceptual:

El objetivo primario de los pacientes con síndrome coronario agudo es llevar a cabo una terapia de reperfusión tan pronto como sea posible, lo cual consiste en reestablecer el flujo de la arteria coronaria responsable del infarto, con el objeto de reperfundir el territorio afectado. En pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST dicho tratamiento puede ser llevado a cabo mediante fibrinólisis o mediante intervencionismo coronario percutáneo. Idealmente las estrategias de reperfusión deben realizarse en las primeras 12 horas del evento. Esto incluyen la intervención coronaria percutánea primaria, el tratamiento fibrinolítico, la estrategia farmacoinvasiva temprana (fibrinólisis exitosa más intervención coronaria percutánea en las primeras 24 horas) y la intervención coronaria percutánea de rescate. En pacientes con infarto del miocardio sin elevación del segmento ST, se puede realizar una estrategia invasiva mediante intervención coronaria percutánea de forma urgente, temprana o tardía.

Definición operacional:

En los pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST que se sometieron a una terapia de reperfusión, ya sea fibrinólisis, intervención coronaria percutánea primaria, estrategia farmacoinvasiva temprana (fibrinólisis exitosa más intervención coronaria percutánea en las primeras 24 horas del evento) o intervención coronaria percutánea de rescate y en aquellos con infarto del

miocardio sin elevación del segmento ST que se sometieron a una estrategia invasiva urgente, temprana o tardía, se realizará un registro, de acuerdo a lo referido en las notas del expediente clínico, de aquellos que no se sometieron a ninguna de las terapias de reperfusión ya mencionadas, de los que obtuvieron una terapia de reperfusión exitosa, es decir, flujo final TIMI 3, TMP 3 para aquellos que se sometieron a intervención coronaria percutánea o que fueron trombolizados y cumplieron criterios indirectos de reperfusión (de acuerdo a lo considerado y referido por el cardiólogo tratante en las notas médicas) y aquellos con un resultado no exitoso (flujo final TIMI 2 o menor) así como aquellos que recibieron fibrinólisis y no obtuvieron criterios indirectos de reperfusión (de acuerdo a lo considerado por su cardiólogo tratante en la nota médica).

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala de Medición: Paciente que recibió terapia de reperfusión exitosa. Paciente que no recibió terapia de reperfusión exitosa. Paciente que recibió terapia de reperfusión fallida.

PROCEDIMIENTO:

En forma retrospectiva, durante los meses de enero a abril 2014 y mediante el uso del expediente clínico de los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares, se realizará un registro de aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo tipo infarto del miocardio con elevación del segmento ST y sin elevación del segmento ST.

Se obtendrá la información necesaria para aplicar la escala de riesgo para predecir QT largo en pacientes hospitalizados publicada por Tislade y cols. (26). Dicha escala toma en cuenta los siguientes aspectos: edad, género, niveles de potasio, diagnóstico de infarto del miocardio, sepsis, insuficiencia cardiaca. También se considera el uso de diuréticos de asa, la presencia de un fármaco que alarga el QT y la combinación de 2 o más fármacos que alargan el QT, por lo que se analizarán también las indicaciones médicas de cada paciente. Para identificar la presencia de medicamentos que prolongan el QT se recurrirá a la base de datos proporcionada por *Arizona Center for Education and Research on Therapeutics* el cual es una organización dedicada a reducir los efectos adversos relacionados a la prescripción de fármacos que inducen alargamiento del QT (27) y que se ha utilizado como referencia en diversas publicaciones.

Una vez obtenida la información, se determinará el riesgo potencial de desarrollar QT largo adquirido en cada paciente tomando en cuenta el día de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, con rangos de 0 a 6, 7 a 10 y 11 a 21 que representan riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente.

En cada paciente se analizarán los electrocardiogramas desde su ingreso a la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares hasta su egreso de dicho servicio, y se calculará el intervalo QT corregido con fórmula de Bazett ($QT_c = QT/\sqrt{ARR}$) (28). Un residente de cardiología del tercer año y un cardiólogo certificado medirán de forma manual el intervalo QT. El QT se medirá preferentemente en la derivación V2 ya que esta usualmente proporciona la aproximación más cercana al QT más largo. Si el intervalo QT no puede definirse claramente en V2, se buscará la derivación que tenga el final de la onda T más nítido. Se empleará la fórmula de Bazett ya que ha sido ampliamente utilizada en la práctica clínica y en los diversos estudios que implican la medición del intervalo QT. Se considerará que los pacientes tienen QT largo cuando se obtiene un intervalo igual o mayor a 500 milisegundos, puesto que esta cifra es la que se ha relacionado con un mayor riesgo de eventos adversos (29, 30).

En los pacientes con QT corregido igual o mayor a 500 milisegundos se buscará de forma intencionada, a través de las hojas de prescripción médica y haciendo uso de la base de datos de *Medscape*, si estaban recibiendo una interacción farmacológica que potencialmente contribuyó al alargamiento del QT. De acuerdo a un análisis de la calidad de la estructura de las diferentes bases de datos de interacciones farmacológicas, la base de datos de *Medscape* cumple con los criterios mínimos para ser aprobada, alcanzando el 89.2% de la puntuación final (31).

Posteriormente a los pacientes con QT corregido de 500 milisegundos o más y con interacción farmacológica identificada, se les aplicará la Escala de probabilidad de interacción farmacológica propuesta por Horn. Esta escala fue diseñada para evaluar la posibilidad de una relación causal entre una interacción farmacológica y un evento adverso detectado. La escala utiliza una serie de 10 preguntas para establecer dicha relación causal y asigna un puntaje del 1 al 10, siendo mayor de 8 una alta probabilidad, 5-8 probable, 2-4 posible, <2 dudoso (32). Las interacciones farmacológicas que se buscarán intencionadamente son aquellas que involucran los fármacos que prolongan el intervalo QT incluidos en el cuadro básico de medicamentos del IMSS y que se utilizan con mayor frecuencia en nuestro medio, tales como ondansetrón, metronidazol, amiodarona, haloperidol, furosemide, dexmedetomidina, fluconazol, hidroclorotiazida, levofloxacino, moxifloxacino, verapamilo.

Se buscarán también por medio del expediente, otros factores de riesgo para el desarrollo de QT largo que no son contemplados en la escala de riesgo de Tislade y cols. tales como hipocalcemia, hipomagnesemia, insuficiencia renal (depuración calculada de menos de 60 mililitros/minuto) y daño hepático, con base en los estudios de laboratorio y notas del expediente clínico.

ANALISIS ESTADÍSTICO.

Se emplearán medidas de resumen para describir a la población de estudio mediante media \pm desviación estándar para las variables cuantitativas que sigan un distribución normal, en caso de distribución no normal se empleará media y rangos o percentilas. Las variables cualitativas se expresarán como frecuencias y porcentaje de frecuencia. Para el análisis bivariado se empleará chi cuadrada o prueba exacta de Fisher de acuerdo con los valores esperados, para variables cualitativas, y t de student para variables cuantitativas o U de Mann Whitney de acuerdo con su distribución.

El número de posibles interacciones farmacológicas por paciente se obtendrá mediante la suma de los respectivos posibles interacciones farmacológicas individualmente para todos los pacientes. El número de posibles interacciones farmacológicas por medicamento recetado se calculará dividiendo la suma de posibles interacciones farmacológicas por el número de fármacos para cada paciente en particular. El número de posibles interacciones farmacológicas por par fármacos analizados se calculará de acuerdo al número de posibles interacciones por medicamento recetado, empleando la siguiente fórmula(24):

número de pares de fármacos = $(\text{número de fármacos})(\text{número de fármacos} - 1)$

2

Se realizará análisis de regresión logística binaria para potenciales confusores, la bondad de ajuste del modelo se evaluará mediante la prueba de Hosmer-

Lemeshow. Se calcularán riesgo con sus intervalos de confianza de 95%. Se considerará un valor de p significativo ≤ 0.05 .

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio será evaluado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, para su aprobación. El estudio se apega a las normas establecidas por la declaración de Helsinki, al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación y a las Buenas Prácticas Clínicas.

El estudio se considera “sin riesgo” puesto que no se realiza ninguna intervención o modificación potencialmente nociva en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Con el presente estudio se pueden identificar oportunamente efectos adversos que pueden atribuirse a la prescripción de un medicamento.

El presente estudio, de acuerdo con lo establecido en el informe Belmont, puede llevarse a cabo en forma conjunta con las prácticas terapéuticas habituales empleadas en estos pacientes, no obstante será objeto de investigación formal con el objeto de determinar su seguridad y efectividad como protección a los sujetos involucrados.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

Recursos e infraestructura: En la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de cardiología ingresan alrededor de 50 pacientes cada mes, en su mayoría son pacientes con síndrome isquémico coronario agudo y a todos los pacientes desde el primer día de su ingreso hasta ser dados de alta, se le realiza electrocardiograma el cual se incorpora a su expediente médico. Se dispone además de las notas de ingreso y evolución, estudios de laboratorio y hojas de indicaciones que permitirán obtener la información necesaria para cumplir con los objetivos del estudio. En análisis de los electrocardiogramas para medir y corregir el intervalo QT será llevado a cabo por un médico residente de tercer año en la especialidad de cardiología y un cardiólogo certificado, quienes están familiarizados con la realización de dicho procedimiento.

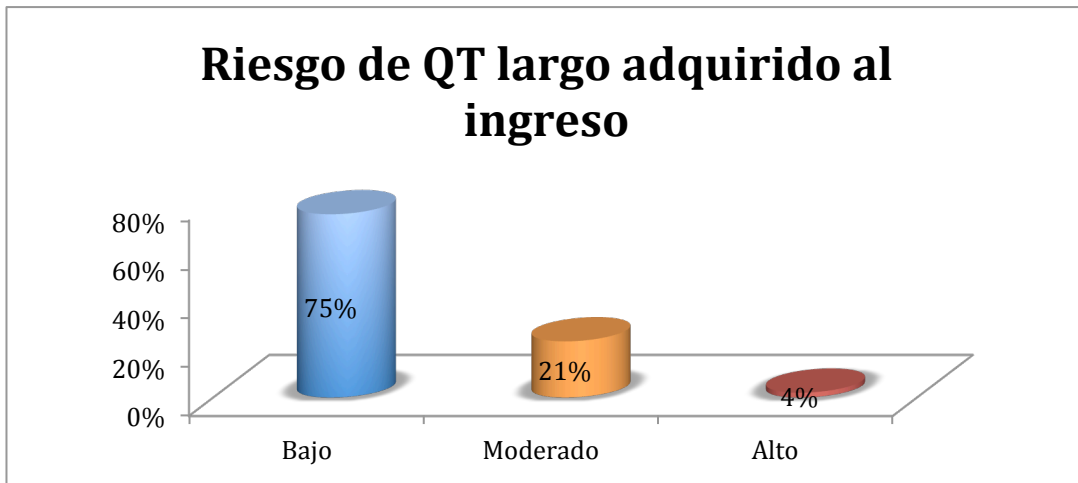
Dentro del hospital se cuenta con un archivo médico, por lo que se podrá disponer de los expedientes de aquellos pacientes que hayan estado hospitalizados en las fechas señaladas en el estudio.

El presente trabajo de investigación no genera costos y por lo tanto no requiere de financiamiento.

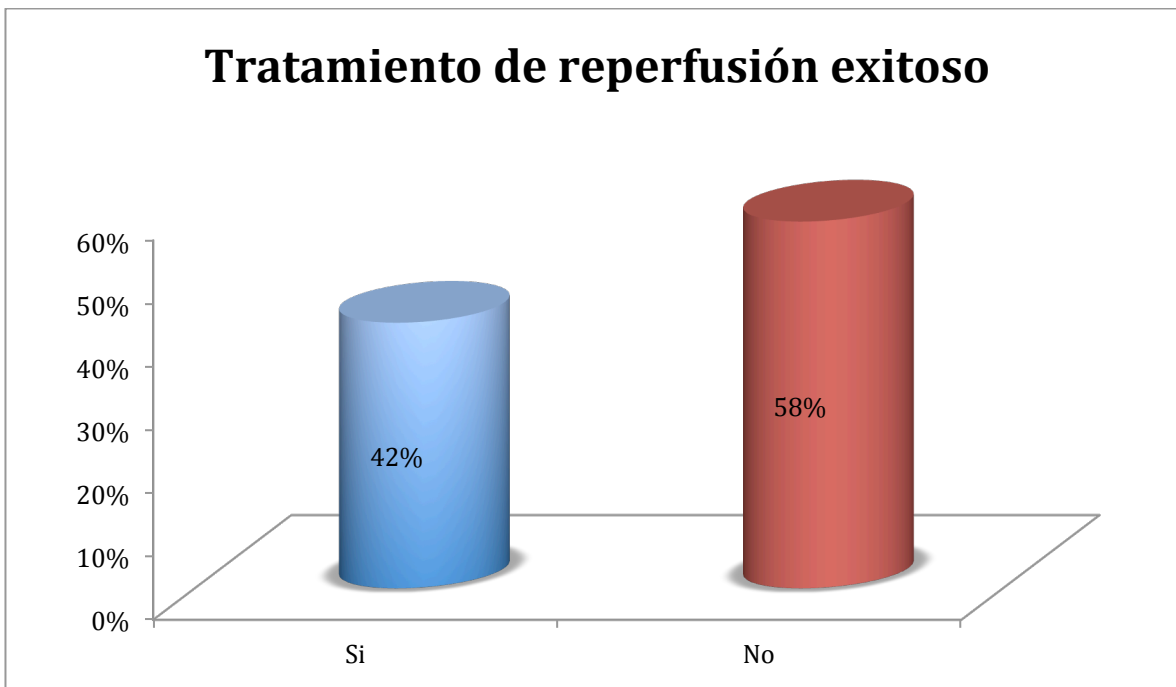
RESULTADOS

Se analizaron los expedientes de 92 pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares entre los meses de enero y febrero 2014 que cumplieron con los criterios de inclusión. El 72% correspondió al género masculino

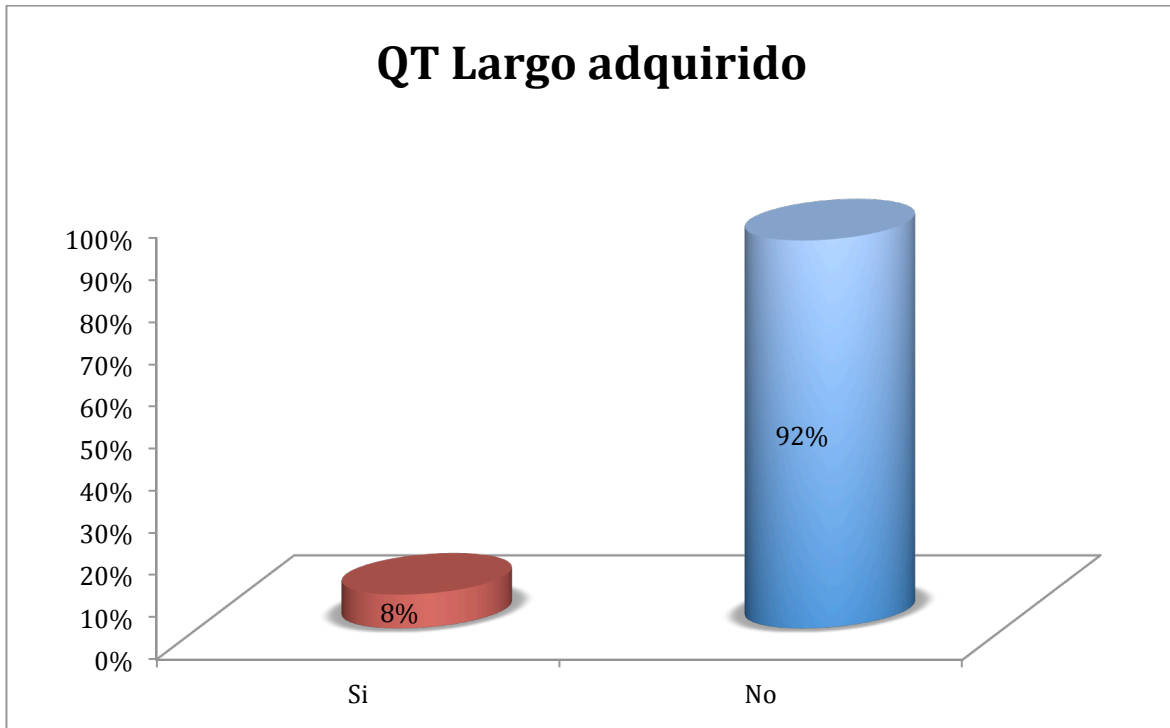
(66 pacientes), la media para la edad fue de 63 años (± 10), el 90% de los pacientes analizados (83 pacientes) tuvo un infarto del miocardio con elevación del segmento ST y en el 10% se diagnosticó infarto del miocardio sin elevación del segmento ST. De acuerdo a la escala de riesgo para desarrollar QT largo adquirido, el 75% de los pacientes (69 pacientes) tuvo a su ingreso un riesgo bajo, el 21% tuvo riesgo moderado (19 pacientes) y 4% tuvo riesgo alto (gráfica 1). El 42% de los pacientes recibió un tratamiento de reperfusión exitoso (39 pacientes) mientras que el 58% (53 pacientes) no recibió una terapia de reperfusión o ésta fue fallida (gráfica 2). Se identificaron 7 pacientes que durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares desarrolló QT largo adquirido (8%), mientras que en el resto no se identificó ningún electrocardiograma con QT igual o mayor de 500 milisegundos (gráfica 3). De los pacientes que desarrollaron QT largo, 2 de ellos tuvieron un puntaje alto en la escala de riesgo para QT largo al momento de su ingreso, 4 un riesgo intermedio y 1 de ellos obtuvo un puntaje bajo. Los factores predisponentes para el desarrollo de QT largo adquirido que se identificaron fueron: hipocaliemia en 1 paciente, disfunción renal en 2 pacientes, insuficiencia cardíaca en 5 pacientes, sepsis en 2 pacientes, uso de diurético de asa en 5 pacientes, prescripción de uno o más fármacos (distintos al diurético de asa) que alargan el QT en 3 pacientes. Los fármacos identificados fueron haloperidol, amiodarona, dexmedetomidina y ondansetrón. A uno de estos pacientes se le prescribió de forma concomitante amiodarona (inhibidor de isoenzima 2D6) y ondansetrón (sustrato), la cual es una interacción farmacológica asociada a desarrollo de QT largo. Ninguno de los 7 pacientes que desarrolló QT largo recibió terapia de reperfusión exitosa.



Gráfica 1. Riesgo de adquirir QT largo al ingreso.



Gráfica 2. Proporción de pacientes que recibió terapia de reperfusión exitosa .



Gráfica 3. Proporción de pacientes que desarrolló QT largo adquirido.

PACIENTE	FACTOR PRESDISPONENTE PARA QT LARGO
#1	IAM, IC, DA, S, F (DEXMEDETOMIDINA, HALOPERIDOL)
#2	IAM, IC, DA
#3	IAM, IC, DA, DR, S, F (DEXMEDETOMIDINA, HALOPERIDOL)
#4	IAM, HK, E
#5	IAM
#6	IAM, IC, DA, G, F (AMIODARONA, ONDANSETRÓN)
#7	IAM, IC, DA, DR

Tabla 1. Pacientes que desarrollaron QT y los factores predisponentes identificados. IC: Insuficiencia cardíaca, DA: diurético de asa, S: sepsis, DR: disfunción renal, HK: hipocaliemia, F: fármaco que alarga el QT, E: edad mayor de 68 años, G: género femenino. IAM: Infarto agudo del miocardio

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que la proporción de pacientes con infarto agudo del miocardio que desarrolló QT de 500 milisegundos o más durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares fue del 8%, lo cual corresponde a una proporción menor que la reportada en estudios previos (8, 15, 16), a pesar de que 2 de estos estudios también se llevaron a cabo en una unidad de cuidados intensivos cardiovasculares, siendo esta una población con mayor susceptibilidad de desarrollar QT largo adquirido. En cambio, la prevalencia de QT igual o mayor a 500 milisegundos descrita por Pasquier et al. fue del 3%, mientras que Seftchick et al. reportó 8% de pacientes con QT igual o mayor a 500 milisegundos en un análisis retrospectivo que incluyó 1558 pacientes (32), lo cual coincide con nuestros resultados. Al igual que en otros estudios se empleó la fórmula de Bazett para hacer la corrección del intervalo QT y se consideró, al igual que otros investigadores, como QT largo aquel igual o mayor a 500 milisegundos, puesto que este valor es el que se ha observado que confiere un mayor riesgo de complicaciones (13). La diferencia en la proporción de pacientes con QT largo adquirido de nuestra población, en comparación con aquellos estudios que también se realizaron en pacientes cardiopatas en estado crítico, podría tener una explicación en el concepto de la reserva de repolarización, el cual sugiere que los mecanismos fisiológicos que mantienen una repolarización cardiaca normal varía entre los individuos, pero esto no es aparente en un estado basal, mientras que la exposición a un fármaco que produce alargamiento del intervalo QT o la aparición

de otro factor desencadenante como hipocaliemia, es más probable que cause QT largo en un individuo susceptible que en uno no susceptible (24, 25), por tanto en nuestra población, podría existir una menor predisposición al desarrollo de QT largo aún en presencia de dichos factores desencadenantes.

De acuerdo a la la escala de riesgo para predecir QT largo en pacientes hospitalizados (26), únicamente 4 de 92 individuos alcanzaron un puntaje de riesgo alto, mientras que 19 pacientes (21%) tuvo a su ingreso un riesgo moderado. De las variables que considera esta escala, la presencia de infarto agudo del miocardio confiere un riesgo de desarrollar QT largo de 2.4 (IC 1.6 – 3.9, $p < 0.001$). Dicha variable estuvo presente en todos los individuos de nuestro estudio ya que este fue uno de los criterios de inclusión. Entre los demás factores que potencialmente contribuyen al desarrollo de QT largo adquirido y que estuvieron presentes en aquellos individuos con QT de 500 milisegundos o más identificamos a la insuficiencia cardíaca, el uso de diurético de asa, sepsis, hipocaliemia, edad mayor de 68 años, la prescripción de fármacos que prolonga el QT y la disfunción renal, siendo la insuficiencia cardíaca y el uso de furosemide los más comunes (5 de 7 pacientes con QT largo). No se puede precisar el impacto de otros factores desencadenantes como hipomagnesemia, hipocalcemia o disfunción hepática, ya que no contamos con la información suficiente en todos los expedientes clínicos.

Entre los fármacos que más comúnmente se prescribieron en aquellos pacientes con QT largo se encuentran el haloperidol, dexmedetomidina,

ondansetrón y amiodarona, lo cual coincide con el estudio realizado por Armahizer et al. que también incluyó pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos cardiovasculares, donde se observó que el alargamiento del intervalo QT es una de las principales complicaciones a raíz de una interacción farmacológica, observándose hasta en 37% de los pacientes, siendo el haloperidol, amiodarona, ondansetrón y metronidazol los fármacos más comúnmente implicados (16). En nuestro estudio no podemos atribuir la sola presencia de dichos fármacos como la causa del QT largo, ya que los pacientes que recibieron dichos medicamentos tenían además otros factores que predisponen al alargamiento del intervalo QT, sin embargo destaca el hecho de que a uno de estos pacientes se le prescribió de forma concomitante amiodarona (inhibidor de isoenzima 2D6) y ondansetrón (sustrato), la cual es una interacción farmacológica asociada a desarrollo de QT largo (16). Aunque a los otros 2 pacientes con QT largo se les prescribieron 2 medicamentos capaces de alargar el intervalo QT (dexmedetomidina y haloperidol), estos no fueron indicados el mismo día, descartando así la posibilidad de una interacción farmacológica nociva.

Aunque nuestro estudio es totalmente descriptivo, debemos destacar que ninguno de los pacientes que desarrolló QT largo fue sometido a una terapia de reperfusión coronaria exitosa. Dicho hallazgo es de interés ya que el infarto agudo del miocardio como factor predisponente para el desarrollo de QT largo podría conferir menor o mayor riesgo dependiendo de si el paciente recibió un tratamiento oportuno. Existe ya un estudio realizado en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST que se sometieron a intervención

coronaria percutánea, en el cual se observó que dicho tratamiento redujo el grado de arritmogenicidad, medido a través de la dispersión del intervalo QT (33).

CONCLUSIÓN

Entre los 92 casos que fueron analizados, se identificaron 7 pacientes con QT largo adquirido (8%), ninguno de ellos recibió terapia de reperfusión exitosa. Los factores predisponentes más frecuentes fueron la insuficiencia cardíaca y el uso de diurético de asa. Se identificó una potencial interacción farmacológica (ondansetrón con amiodarona) que contribuyó al desarrollo de QT largo en un paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keating MT, Sanguinetti MC. Cell 2001 Feb 23;104:569-80. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias.
2. Li EC, Esterly JS, Pohl S, Scott SD, McBride BF. Drug-induced QT-interval prolongation: considerations for clinicians. Pharmacotherapy 2010 Jul;30:684-701. doi: 10.1592/phco.30.7.684.
3. Passman R, Kadish A. Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes. Med Clin North Am 2001 Mar;85:321-41.
4. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. Am Heart J 2007 Jun;153:891-9.
5. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. Circulation 1991;84:1516-23.
6. Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR; ARIC Study. Heart rate

corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol* 2004 Feb 18;43:565-71.

7. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, Deckers JW, Kingma JH, Sturkenboom MC, Stricker BH, Witteman JC. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006 Jan 17;47:362-7.

8. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Crit Care Med*. 2012; 40: 394-9

9. Freeman BD, Dixon DJ, Coopersmith CM, et al. Pharmacoepidemiology of QT-interval prolonging drug administration in critically ill patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:971-81.

10 Juul-Moller S. Corrected QT interval during one-year follow-up after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1986;7:299–304.

11 Schwarz PJ, Wolf MD. QT interval prolongation as a predictor of sudden cardiac

death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978;57:1074–7.

12 Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UK, Bode F, Katus HA, Richardt G. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001 Jan;37:44-50.

13. Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *N Engl J Med* 2004; 350: 1013-1022

14. Pasquier M, Pantet O, Hugli O, Pruvot E, Buclin T, Waeber G, Aujesky D. Prevalence and determinants of QT interval prolongation in medical inpatients. *Intern Med J* 2012 Aug;42:933-40.

15. Tisdale JE, Wroblewski HA, Overholser BR, Kingery JR, Trujillo TN, Kovacs RJ. Prevalence of QT interval prolongation in patients admitted to cardiac care units and frequency of subsequent administration of QT interval-prolonging drugs: a prospective, observational study in a large urban academic medical center in the US. *Drug Saf.* 2012 ;35(6):459-70

16. Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Sandra L. Kane-Gill AL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *Journal of Critical Care* 2013; 28: 243–249
17. Streetman DS. Metabolic basis of drug interactions in the intensive care unit. *Crit Care Nurse Q* 2000; 22:1–13
18. Pai MP, Momary KM, Rodvold KA. Antibiotic drug interactions. *Med Clin N Am* 2006; 90: 1223-1255
19. Mann JH. Drug-Associated disease: Cytochrome P450 interactions. *Critical Care Clin* 2006; 22: 329-345
20. Lynch T, Price A. The effect of Cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American Academy of Family Physicians* 2007; 76: 391-396
21. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352:2211–2221
- 22.** Gaeta T, Fiorini M, Ender K, Bove J, Diaz J. Potential drug-drug interactions in elderly patients presenting with syncope. *J Environ Monit* 2002;22:159–62.

23. Prybys KM. Deadly drug interactions in emergency medicine. *Emerg Med Clin N Am* 2004; 22: 845-863

24. Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997;96:2778-81.

25. Roden DM. Taking the "idio" out of "id- iosyncratic": predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1029-34.

26. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad, Trujillo T, Overholse BR, Kovacs RJ. Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6:479-487.

27. <http://crediblemeds.org/>

28. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 35–70.

29. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V *et al.*

American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Cardiovascular Nursing, and the American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings. A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121: 1047–60.

30. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-74.

31. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007;41:674-80

32. Seftchick MW, Adler PH, Hsieh M, Wolfson AB Chan ST, Webster W et al. The prevalence and factors associated with QTc prolongation among emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 763-8

33. Eslami V, Safi M, Taherkhani M, Adibi A, Movahed MR. Evaluation of QT, QT dispersion, and T-wave peak to end time changes after primary percutaneous coronary intervention in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *J Invasive Cardiol*. 2013 May;25:232-4.

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FRECUENCIA DE QT LARGO Y SUS POTENCIALES AGENTES DETERMINANTES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CARDIOVASCULARES DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

PACIENTE: _____ CAMA UCIC ____ EDAD: _____

DIAGNÓSTICO: _____

FECHA DE INGRESO	PUNTOS EN LA ESCALA DE RIESGO PARA QT LARGO	1er EKG/QTc

¿RECIBIÓ TERAPIA DE REPERFUSIÓN EXITOSA? _____

ICP: _____

TROMBOLISIS: _____

ELECTROCARDIOGRAMA FECHA	QT corregido	Factores predisponentes	Interacción farmacológica

Otros factores predisponentes para alargamiento del intervalo QT:

HIPOMAGNESEMIA (HMg)

HIPOCALCEMIA (Hca)

DISFUNCIÓN RENAL (DR)

DISFUNCIÓN HEPÁTICA (DH)

HIPOCALIEMIA (HK)

INSUFICIENCIA CARDIACA (IC)

SEPSIS (S)

DIURÉTICO DE ASA (D)

FÁRMACO (F)

ANEXO 2.

FRECUENCIA DE QT LARGO Y SUS POTENCIALES AGENTES DETERMINANTES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CARDIOVASCULARES DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

Escala de Riesgo para QT largo adquirido

0 - 6: BAJO

7 - 10: MODERADO

11 - 21: ALTO

FACTOR PREDISPONENTE	PUNTOS
Edad > o = a 68 años	1
Género femenino	1
Diurético de asa	1
Potasio sérico < o = a 3.5 mEq/dL	2
QT al ingreso = o > 450 milisegundos	2
Infarto agudo del miocardio	2
2 o más fármacos que alargan el QT	3
Sepsis	3
Insuficiencia Cardiaca	3
1 fármaco que alargan el QT	3
TOTAL	

Fármacos que prolongan el intervalo QT

AMIODARONA
CIPROFLOXACINO
DEXMEDETOMIDINA
DIFENHIDRAMINA
FLUCONAZOL
FUROSEMIDE
HALOPERIDOL
HIDROCLOROTIAZIDA
LEVOFLOXACINO
MOXIFLOXACINO
SERTRALINA
TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL