Intervalo QT e isquemia miocárdica aguda: viejas promesas, nuevas evidencias

Javier Jiménez Candil y Cándido Martín Luengo

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Los pacientes atendidos por síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) constituyen una población cada vez más numerosa, con un perfil clínico muy heterogéneo, en la que la incidencia de eventos adversos graves varía ampliamente¹. Por lo tanto, la estratificación pronóstica de estos enfermos es un auténtico desafío porque debería ser rápida, precisa y eficiente, al objeto de identificar precozmente a los pacientes con un riesgo significativo de presentar un curso evolutivo más desfavorable. Definido el perfil pronóstico inicial de estos enfermos, su manejo posterior debería ajustarse a éste, aplicando, de acuerdo con la evidencia científica disponible, terapias médicas e intervencionistas más agresivas en aquellos con un riesgo a priori mayor.

En este contexto, el electrocardiograma, por su disponibilidad universal, bajo coste y simplicidad, es una herramienta básica «a la cabecera del enfermo», que ofrece una información de gran importancia, y además, precozmente². Efectivamente, diferentes trabajos han puesto de manifiesto de forma consistente las implicaciones pronósticas negativas que tiene, a corto y largo plazo, la presencia (y magnitud) de la infradesnivelación del ST en el electrocardiograma realizado en el momento del ingreso. Sabemos, sin embargo, que en un 34-54% de los pacientes con SCASEST el segmento ST no muestra alteraciones a su llegada al hospital, y su curso evolutivo posterior, de nuevo, es muy heterogéneo³. De ahí el interés por el estudio de otras variables electrocardiográficas que pudieran aportar información adicional y complementaria a la del segmento ST, como la duración del complejo QRS⁴, las anomalías en la onda T⁵ o la duración del intervalo QT

corregido^{6,7}, cuya utilidad se ha puesto de manifiesto en algunas series, la mayoría con pacientes de un solo centro y no muy amplias.

Intervalo QT e isquemia miocárdica: de la célula a la cabecera del enfermo

El intervalo QT se determina en el electrocardiograma desde el inicio del complejo QRS (ya se inicie con una onda Q o una onda R) hasta el punto en el que la onda T (o la onda U si estuviera presente) regresa a la línea isoelectrica. Por lo tanto, incluye la duración de la despolarización y repolarización ventriculares, y se corresponde con la duración del potencial de acción.

En varios estudios epidemiológicos que estudiaron a individuos teóricamente sanos, las aberraciones de la repolarización ventricular en el electrocardiograma (no sólo las desviaciones del segmento ST, sino también las alteraciones de la morfología de la onda T y la prolongación del intervalo QT) se han asociado con un riesgo mayor de muerte súbita⁸ y muerte cardiovascular⁹, probablemente porque podrían ser marcadores de hipertrofia ventricular, disfunción ventricular izquierda o isquemia miocárdica¹⁰.

Se ha demostrado que la isquemia miocárdica aguda modifica la duración del intervalo QT, incrementa la heterogeneidad de la repolarización (lo que se expresa con un incremento en la dispersión del QT) y prolonga la duración del intervalo QT máximo del electrocardiograma¹¹. Se han propuesto varios mecanismos que podrían estar implicados en la prolongación del intervalo QT secundaria a la isquemia miocárdica aguda: alteración de la respuesta del miocardio a las catecolaminas o a la estimulación colinérgica, perturbación de las corrientes iónicas del calcio o del potasio, o inducción de cambios en la concentración intracelular de hidrógeno.

Más allá de los mecanismos básicos, el interés clínico de esta relación de causalidad es antiguo, y en la década de los años ochenta se publicó que la isquemia miocárdica aguda transmural prolongaba el intervalo QT¹² y que tal incremento del intervalo QT tras un infarto agudo de miocardio con onda Q se asociaba a un riesgo significativamente mayor de muerte súbita¹³. Con posterioridad, Nowinski et al¹⁴ demostraron que la isquemia miocárdica producida durante los períodos

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 572-8

Correspondencia: Dr. C. Martín Luengo.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario.
P.º de San Vicente, 58-182. 37007 Salamanca. España.
Correo electrónico: cmluengo@usal.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

de inflado del balón en las ACTP producía de forma inmediata alteraciones en la repolarización ventricular, incluida una significativa prolongación del intervalo QT que persistía minutos e incluso horas¹⁵. Estos hallazgos abrían la posibilidad de implementar el uso del intervalo QT como marcador precoz de isquemia miocárdica aguda y transitoria.

Sin embargo, las posibles aplicaciones clínicas en el entorno del SCASEST de los anteriores datos experimentales se hicieron esperar hasta hace relativamente poco tiempo. Recientemente, en dos series que estudiaron a pacientes no seleccionados y consecutivos con el diagnóstico de SCASEST, se determinó el impacto pronóstico del intervalo QT corregido (QTc) al ingreso⁷ y el máximo en las primeras 48 h⁶, y se observó que unos valores por encima de 450 ms se asociaban de forma significativa a un incremento en la incidencia de eventos adversos mayores a corto^{6,7} y a largo plazo⁷. A diferencia de lo comunicado tras un infarto de miocardio transmural, el impacto pronóstico negativo del intervalo QTc prolongado en el SCASEST no se tradujo en un mayor riesgo de muerte súbita presumiblemente debida a arritmias ventriculares¹³, sino a un incremento en la incidencia de nuevos cuadros coronarios agudos⁷. Esto permitía suponer que en el SCASEST la prolongación del intervalo QTc podría depender de: *a*) la extensión de la enfermedad coronaria aterosclerótica subclínica, o *b*) la severidad de la isquemia miocárdica subyacente. No hay suficiente evidencia científica que permita sostener la primera hipótesis, pese a que hay datos que parecen orientarse en esa dirección. Así, se ha demostrado que existe una correlación positiva y significativa entre la duración del intervalo QT y el grosor de la íntima de la arteria carótida primitiva en pacientes no diabéticos teóricamente sanos¹⁶. Es posible que algunas citocinas asociadas a la disfunción endotelial de la aterosclerosis incipiente, con efectos en el potencial de acción ventricular, puedan estar implicadas en la prolongación del intervalo QT¹³. Respecto a la segunda, nuestro grupo ha comunicado recientemente que en pacientes atendidos en urgencias por un dolor torácico agudo de probable origen cardíaco y perfil clínico de bajo riesgo, la duración del intervalo QTc al ingreso se correlacionaba significativa e independientemente con la extensión de la isquemia miocárdica objetivada en una prueba de provocación (ergometría o SPECT), realizada en los 5 días siguientes; de nuevo una duración del QTc de 450 ms o más seleccionó a los individuos en mayor riesgo de presentar una isquemia miocárdica cuantificada como moderada o grave¹⁷.

En la línea anteriormente mencionada, el interesante trabajo de Gadaleta et al¹⁸ publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA aporta nuevas evidencias a la ya antigua relación del QTc con la isquemia miocárdica aguda, en nuestra opinión, con particular interés, pues se centra en pacien-

tes con diagnóstico de SCASEST pero sin alteraciones electrocardiográficas que indiquen isquemia aguda al ingreso.

Estos autores, en concordancia con los hallazgos que nuestro grupo ha comunicado recientemente¹⁹, demuestran que un intervalo QTc de duración superior a 458 ms, objetivado en las primeras 24 h tras el ingreso en pacientes con dolor torácico de tipo isquémico y electrocardiograma sin alteraciones en ST-T, se comporta como un marcador independiente de riesgo y tiene relación con un incremento significativo en la probabilidad de eventos adversos (muerte, infarto o revascularización coronaria) en los primeros 28 días de evolución del cuadro. En nuestra opinión, tres aspectos de este trabajo merecen ser especialmente resaltados: por un lado, la elevada incidencia (38%) de eventos adversos observada, teniendo en cuenta el criterio de selección del estudio, y que abundaría en lo heterogéneo de las poblaciones con un síndrome coronario agudo y segmento ST isoelectrico al ingreso; por otro, el carácter reproducible del valor del QTc a partir del cual se incrementa el riesgo de curso clínico complicado (en torno a 450-460 ms); finalmente, la correlación observada entre la duración del QTc y las concentraciones máximas de troponina T que, como los propios autores señalan, permiten subir un peldaño más en la compleja relación fisiopatológica del intervalo QT en el entorno de la isquemia miocárdica aguda y de su gravedad.

Quedan por despejar algunas incógnitas que permitirán conocer si se acaba imponiendo el uso del intervalo QT en la estratificación pronóstica de los pacientes con SCASEST. Así, necesitaremos series de pacientes más amplias para conocer la reproducibilidad de los datos y su impacto pronóstico y descartar la existencia de una variabilidad significativa entre observadores e intraobservador en los valores del QTc. La obtención de estas medidas de forma computarizada podría resolver el problema, aunque con los datos de los que actualmente disponemos no se puede asegurar que las medidas del intervalo QT no realizadas manualmente sean más precisas²⁰. Además, sería conveniente demostrar la independencia de los valores del intervalo QT de la frecuencia cardíaca porque, aunque se suele ajustar el intervalo QT a la frecuencia cardíaca según la fórmula de Bazett, este ajuste es ciertamente preciso en el rango normal de frecuencias cardíacas (60-100 lat/min), pero no lo es tanto en los casos de medidas realizadas con frecuencias cardíacas más elevadas, en las que el valor del QTc sobrestima el real. Por ello se han desarrollado otras fórmulas para corregir el intervalo QT por la frecuencia cardíaca, pero aunque su precisión es elevada, su empleo en la práctica es casi nulo²¹.

Entretanto, en la época de los marcadores biológicos múltiples y de las pruebas diagnósticas cada vez más sofisticadas, una sencilla y antigua variable, fácilmente

obtenible en el viejo electrocardiograma, se abre paso en la estratificación pronóstica del SCASEST. Bienvenida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1643-50.
2. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Características clínicas y genéticas del síndrome de QT largo. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:739-52.
3. Kaul P, Newby LK, Fu Y, Hasselblad V, Mahaffey KW, Christenson RH, et al. Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:371-80.
4. Jiménez-Candil J, Cruz González I, Martín F, Pabon P, Leon V, Hernández J, et al. Relationship between QRS duration and prognosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2008;126:196-203.
5. Jacobsen MD, Wagner GS, Holmvang L, Kontny F, Wallentin L, Husted S, et al. Quantitative T-wave analysis predicts 1 year prognosis and benefit from early invasive treatment in the FRISC II study population. *Eur Heart J.* 2005;26:112-8.
6. Gadaleta FL, Llois SC, Lapuente AR, Batchvarov VN, Kaski JC. Prognostic value of corrected QT-interval prolongation in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2003;92:203-5.
7. Jiménez-Candil J, González IC, González Matas JM, Albarrán C, Pabon P, Morinigo JL, et al. Short- and long-term prognostic value of the corrected QT interval in the non-ST-elevation acute coronary syndrome. *J Electrocardiol.* 2007;40:180-7.
8. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, Van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:362-7.
9. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M, Blackburn H. Prognostic value of ECG findings for total, cardiovascular disease, and coronary heart disease death in men and women. *Heart.* 1998;80:570-7.
10. Lehmann MH, Morady F. QT interval: metric for cardiac prognosis? *Am J Med.* 2003;115:732-4.
11. Bijl M, Verheugt FW. Extreme QT prolongation solely due to reversible myocardial ischemia in single-vessel coronary disease. *Am Heart J.* 1992;123:524-6.
12. Cinca J, Figueras J, Tenorio L, Valle V, Trenchs J, Segura R, et al. Time course and rate dependence of Q-T interval changes during noncomplicated acute transmural myocardial infarction in human beings. *Am J Cardiol.* 1981;48:1023-8.
13. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation.* 1978;57:1074-7.
14. Nowinski K, Jensen S, Lundahl G, Bergfeldt L. Changes in ventricular repolarization during percutaneous transluminal coronary angioplasty in humans assessed by QT interval, QT dispersion and T vector loop morphology. *J Intern Med.* 2000;248:126-36.
15. Shawl FA, Velasco CE, Goldbaum TS, Forman MB. Effect of coronary angioplasty on electrocardiographic changes in patients with unstable angina secondary to left anterior descending coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:325-31.
16. Festa A, D'Agostino R Jr, Rautaharju P, O'Leary DH, Rewers M, Mykkanen L, et al. Is QT interval a marker of subclinical atherosclerosis in nondiabetic subjects? The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke.* 1999;30:1566-71.
17. Jiménez-Candil J, Diego M, Cruz González I, González Matas JM, Martín F, Pabon P, et al. Relationship between the QTc interval at hospital admission and the severity of the underlying ischaemia in low and intermediate risk people studied for acute chest pain. *Int J Cardiol.* 2008;126:84-91.
18. Gadaleta FL, Llois SC, Sinisi VA, Quiles J, Avanzas P, Kaski JC. Prolongación del intervalo QT corregido: nuevo predictor de riesgo cardiovascular en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:572-8.
19. Jiménez-Candil J, Cruz González I, González Matas JM, Martín F, Sánchez Flores M, Hernández J, et al. Significado pronóstico del intervalo QTc en pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del ST y electrocardiograma normal al ingreso. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60 Supl 2:192.
20. Sgarbossa E, Wagner G. Electrocardiography. En: Topol EJ, editor. *Textbook of Cardiovascular Medicine.* 3.^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2007. p. 984.
21. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Prineas R, Berenson GS. Functional characteristics of QT prediction formulas. The concepts of QTmax and QT rate sensitivity. *Comput Biomed Res.* 1993;26:188-204.