

# **Prolongación del Intervalo QT Corregido : Nuevo Predictor de Riesgo Cardiovascular en el Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del ST**

Francisco L.Gadaleta<sup>1</sup>, Susana C. Llois<sup>1</sup>, Víctor A. Sinisi,<sup>1</sup>

Juan Quiles<sup>2</sup>, Pablo Avanzas<sup>2</sup> y Juan C. Kaski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cardiología, Hospital “Eva Perón”, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Departamento de Ciencias Cardiológicas, Hospital St. George’s Medical School, Londres, Reino Unido.

Dr. Francisco L. Gadaleta

Jefe de Unidad Coronaria, Servicio de Cardiología

Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón

Ricardo Balbín 3200, San Martín

(1650) Provincia de Buenos Aires, Argentina

Teléfono: 54-011-4729-8588

E-mail: fgadaleta@intramed.net

## **Título abreviado:**

Estudio del Intervalo QTc prolongado en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST y sin cambios en el ECG de ingreso.

## **Resumen**

### **a- Introducción y objetivos**

Recientemente hemos publicado que la prolongación del intervalo QT corregido en la angina inestable con cambios isquémicos agudos es un marcador independiente de riesgo. El propósito de este trabajo es determinar el valor pronóstico de esta variable en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST con ECG al ingreso sin cambios isquémicos agudos.

#### **b- Método**

Se seleccionaron 55 pacientes con este síndrome a los que se les realizó al ingreso un ECG, troponina T cardíaca y se calculó el score de riesgo TIMI.

Los puntos finales primarios fueron: Infarto no fatal, revascularización quirúrgica o percutánea y muerte de causa cardíaca hasta un mes luego del alta. Dos investigadores independientes realizaron la medición manual del intervalo QT y se corrigió según fórmula de Bazett. Para el análisis estadístico se utilizaron como punto de corte: la mediana del score TIMI, 0.04 ng/ml para la troponina T y 0.458 seg para el intervalo QT corregido.

#### **c- Resultados**

Veintiún pacientes (38%) alcanzaron alguno de los puntos finales previstos y en 17/21 (81%) se registró el intervalo QT corregido prolongado. En el análisis de regresión logística binaria el intervalo QT corregido prolongado y el score TIMI fueron predictores independientes del punto final combinado.

#### **d- Conclusión**

Este trabajo mostró que el intervalo QT corregido prolongado es un predictor independiente de riesgo cardiovascular en pacientes portadores de Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del ST sin cambios isquémicos agudos.

## Palabras clave:

Valor Pronóstico - Intervalo QT corregido Prolongado - Síndrome Coronario Agudo -

## **Introducción**

Se ha reportado previamente, la prolongación anormal del intervalo QT corregido (iQTc) en pacientes con angina inestable (AI)(1) y el infarto agudo de miocardio (IAM)(2) y que esta variable representa, un predictor independiente de muerte arrítmica en pacientes post IAM (2-4). También se ha observado la prolongación del iQTc en pacientes con AI (1) e IAM (5,6) que retorna a los valores normales dentro de las 48 hs de la revascularización miocárdica satisfactoria. Además, se ha especulado que la normalización de este intervalo en pacientes sometidos a angioplastia es un marcador de reperfusión satisfactoria.

Recientemente, hemos publicado que la prolongación del iQTc es un marcador de riesgo independiente en pacientes con AI (7). El presente trabajo tuvo como objetivo, demostrar el valor pronóstico del iQTc prolongado en pacientes ingresados al hospital con diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST (SCASEST) y sin cambios isquémicos agudos en el electrocardiograma (ECG) de ingreso.

## **Métodos**

### **Pacientes**

De un total de 113, seleccionamos 55 pacientes ingresados a la Unidad Coronaria del Hospital Interzonal General de Agudos "Eva Perón" de Buenos Aires, Argentina, entre Noviembre 2001 hasta Mayo 2004 con SCASEST y con ECG normal o sin nuevos cambios isquémicos, por comparación con un ECG realizado dentro de los 6 meses. Todos los pacientes incluídos en el estudio (de los cuales 16 tuvieron niveles de troponina T cardíaca

(cTnT) elevada) tenían anginas inestables primarias. Estos 113 pacientes, forman parte de una base de datos mayor, con un total de 426 casos, ingresados desde enero de 1995 hasta diciembre de 2006, con la finalidad de investigar el comportamiento del intervalo QTc en la angina inestable y los SCASEST, clasificados como subclases II-B o III-B de Braunwald (8). Cabe destacar, que fue por el objetivo específico de este estudio, que se incluyeron pacientes con ECG normal o sin nuevos cambios isquémicos, con la idea de ampliar nuestras observaciones previas, realizadas en pacientes con síndrome coronario agudo pero con cambios isquémicos en el ECG de ingreso (7). Fueron excluidos del protocolo: 41 pacientes con nuevas ondas T negativas en el ECG, 15 en los cuales no se pudo hacer la determinación de cTnT, un paciente con insuficiencia cardíaca grave y un caso con duración del complejo QRS  $\geq 0.12$  seg.

Al ingreso al hospital, todos los pacientes recibieron tratamiento convencional con aspirina, heparina, nitroglicerina endovenosa y beta-bloqueantes. Todos los pacientes dieron su consentimiento antes de ingresar al estudio que fue aprobado por el comité de bioética local. En todos los casos se realizó un ECG de 12 derivaciones al ingreso, y se obtuvieron muestras de sangre luego de 6 ó más horas del comienzo de los episodios de dolor anginoso. La determinación de cTnT se realizó con reactivos comerciales autorizados, por método de electroquimioluminiscencia. Se consideró positivo, concentraciones  $\geq 0.04$  ng/ml como indicador de daño miocárdico. Por otro lado se realizó la estratificación de riesgo al ingreso de cada paciente según el score TIMI para SCASEST (9).

### **Características clínicas, seguimiento y puntos finales del estudio**

Al ingresar al estudio, los variables incluídas fueron edad, sexo, altura, peso, presión arterial, historia de infarto de miocardio, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo,

hipercolesterolemia, antecedentes familiares de enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, claudicación intermitente y angioplastia coronaria previa. Se registró también la medicación previa al ingreso al estudio.

Luego de la caracterización basal, todos los pacientes fueron seguidos por un mes luego del alta.

Los eventos clínicos observados hasta 30 días luego del alta, considerados puntos finales fueron: muerte de causa cardíaca, infarto de miocardio no fatal (definido de acuerdo a los criterios de la OMS: aumento de las enzimas, cambios electrocardiográficos característicos y dolor torácico típico prolongado), y necesidad de revascularización percutánea o quirúrgica guiada por: angina recurrente, prueba funcional positiva evocadora de isquemia o criterio de alto riesgo clínico o hemodinámico.

### **Medición del intervalo QTc**

Dos experimentados investigadores independientes (FG y SL) no comprometidos con la toma de decisiones terapéuticas, fueron los que realizaron las mediciones manuales del iQT utilizando calipers manuales y lupa según lo descrito en el estudio previo realizado por nuestro grupo (7). Las mediciones, se realizaron en cada paciente, al ingreso a la unidad coronaria, 6, 12, 18, 24 horas y luego diariamente. Los registros electrocardiográficos fueron de 12 derivaciones a 25 mm/seg y ganancia estándar, con un equipo Schiller Cardiovit AT-1 (Schiller AG, Baar, Suiza). El intervalo QT fue medido desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T definido como el punto de regreso de la onda T a la línea isoeleétrica o el nadir entre la onda T y la onda U cuando ésta última estuviera presente. En todos los ECGs, el intervalo QT fue medido en las derivaciones precordiales V2, V3 y V4, atendiendo a dos razones, primero que la onda T adquiere en estas derivaciones su mayor

amplitud y segundo que la mayor concordancia interobservador se observa en estas derivaciones (10)(11). Las mediciones realizadas en las 3 derivaciones fueron promediadas, y este valor promediado, fue considerado representativo del valor de la duración del intervalo QT para ese ECG. Luego, el promedio calculado por cada uno de los 2 investigadores, fue nuevamente promediado, y este valor final obtenido fue considerado para el análisis. La variabilidad interobservador fue calculada con la fórmula de error relativo según la fórmula:  $(A-B)/([A+B]^{1/2}) \times 100$ , donde A y B son los valores de QTc de las dos mediciones realizadas por cada uno de los observadores. Para obtener el valor del iQT corregido para la frecuencia cardíaca se utilizó la fórmula de Bazett (10). Los intervalos QTc  $\geq 0.45$  seg en el hombre y  $\geq 0.47$  seg en la mujer se consideraron anormalmente prolongados.

### **Análisis estadístico**

Los resultados de variables continuas normalmente distribuídas están expresadas en valores promedio  $\pm$  desvío estándar (SD), y las variables continuas con distribución anormal se expresan como mediana ( intervalos intercuartiles). El análisis de normalidad de las variables continuas fue realizado con el test de Kolmogorov-Smirnov. La comparación de las variables continuas fue analizada utilizando el test t para muestras no apareadas o el test U-Mann Whitney según lo apropiado. Las proporciones fueron comparadas con el test de chi cuadrado, o el test de Fischer si el número de variables fue menor a 5. En todos los pacientes se obtuvo la información sobre la presencia o no del punto final combinado. Determinamos los predictores independientes del punto final combinado, utilizando el análisis de regresión logística binario. El análisis de los parámetros por regresión logística binaria fueron obtenidos por el test de Wald. Se aplicó un sistema de selección gradual en todos los modelos multivariados para derivar a un modelo final cuyos niveles de significancia de 0.1 y 0.05 fueron elegidos para excluir e incluir términos respectivamente. Las variables

incluidas en el análisis multivariado fueron aquellas que mostraron una correlación en el análisis univariado con un nivel de significación del 25% y aquellos con relevancia clínica establecida. Se construyeron curvas receptor-operador (ROC) para establecer los valores de corte del QTc con la mejor sensibilidad y especificidad para eventos clínicos. Para el análisis estadístico y la interpretación clínica usamos como punto de corte la mediana del score TIMI (9), cTnT  $\geq$  0.04 ng/ml y 0.458 seg para el iQTc. (El mejor punto de corte dado por la curva ROC).

Las diferencias fueron consideradas como estadísticamente significativas si la hipótesis de nulidad podía ser rechazada con  $>$  de 95% de confianza. Para todos los cálculos se utilizó el programa SPSS 13.0 (SPSS Inc. Chicago.Illinois).

## **Resultados**

Treinta y nueve pacientes (71%) tuvieron ECGs normales al ingreso y en los restantes 16 (29%) con historia de enfermedad arterial coronaria, los ECGs eran anormales pero sin nuevos cambios isquémicos agudos comparados con ECGs previos. Veintiún pacientes (38%) sufrieron eventos clínicos durante el seguimiento, mientras que los restantes 34 (62%) no. Los datos clínicos y demográficos del grupo de pacientes con eventos clínicos ( grupo A) y sin eventos (grupo B) están incluidos en la tabla 1.

El iQTc promedio fue mayor en el grupo con eventos ( $0.0487 \pm 0.053$  seg) que en el grupo sin eventos ( $0.440 \pm 0.022$  seg) ( $p < 0.001$ ), y más pacientes en el grupo con eventos tuvieron el iQTc prolongado comparado con el grupo B (tabla 1).

De acuerdo con el análisis de la curva ROC el mejor nivel de corte del iQTc fue de 0.458 seg para predecir eventos clínicos en el seguimiento, con una sensibilidad y especificidad del 76.2% y 88.2%, respectivamente ( área bajo la curva ROC 0.825, figura 1). Utilizando este

punto de corte, 17 pacientes (81%) en el grupo A mostraron iQTc prolongado comparado con 6 pacientes (17.6%) en el grupo B ( $p < 0.0001$ ).

Luego del ajuste usando regresión logística binaria, el iQTc (OR 23.1, 95% IC: 4.6-114.9;  $p < 0.0001$ ) y el score de riesgo TIMI (OR 2.5, 95% IC: 1.1-5.6;  $p = 0.027$ ) fueron las únicas variables que resultaron ser predictores independientes del punto final combinado.

Cuando clasificamos a los pacientes de acuerdo al iQTc y el score TIMI y su relación con los eventos clínicos, el iQTc y el TIMI score fueron no sólo predictores independientes de riesgo, sino que también mostraron un valor aditivo para predecir riesgo (figura 2). Los pacientes con score de riesgo TIMI por encima de la mediana y con  $iQTc \geq 0.458$  seg tuvieron un porcentaje de eventos mayor comparado con el resto de la población del estudio. En la figura 3 mostramos el caso de un paciente incluido en este estudio que ejemplifica lo expuesto previamente.

## **Discusión**

Los resultados del presente estudio, demuestran por primera vez que el iQTc medido al ingreso al hospital, predice eventos adversos cardiovasculares durante el seguimiento en pacientes con SCASEST, que se presentaron con ECG normal o sin nuevos cambios isquémicos.

Nuestros hallazgos fueron de importante relevancia clínica, teniendo en cuenta que a pesar de ser el ECG normal o sin nuevos cambios isquémicos al ingreso, los pacientes con un  $iQTc \geq 0.458$  seg (dentro de las 48 hs) tuvieron 23 veces más riesgo de eventos cardiovasculares comparados a los pacientes con iQTc con valores debajo de aquel punto de corte.

Comparado con los pacientes sin eventos cardiovasculares, los pacientes que alcanzaron el end-point combinado de muerte, IAM o revascularización percutánea o quirúrgica tuvieron valores de iQTc más prolongados. Por lo tanto, la medición del iQTc puede ser un útil

marcador de riesgo en pacientes con SCASEST, quienes se presentan al ingreso con un ECG normal o sin nuevos signos agudos de isquemia.

Nuestros hallazgos confirman y amplían los resultados previos de nuestro grupo en pacientes con síndrome coronario agudo, donde el iQTc fue un precoz y útil marcador de riesgo cardiovascular, en pacientes admitidos con ECG con cambios indicativos de isquemia miocárdica (7). En el presente estudio también encontramos, una correlación positiva entre el iQTc prolongado y los niveles de cTnT. Debido a este último hallazgo, podríamos especular que la prolongación del iQTc no sólo está asociada a isquemia miocárdica, sino también a daño miocárdico ligado a la presencia de áreas limitadas de necrosis focal (micro-necrosis). En concordancia con nuestros hallazgos, Doven O. y col. encontraron una directa relación de la dispersión del iQT (QTd) y los niveles de cTnT, en pacientes con angina inestable (11). De la misma manera, Rukshin y col. publicaron que la prolongación del iQT, fue mayor en aquellos pacientes con IAM sin onda Q, que en los que presentaron angina inestable sin evidencia de daño miocárdico (12).

En 1990, Renkin y col. publicaron una serie de pacientes con angina inestable y onda T negativa persistente, sugiriendo la presencia de atontamiento miocárdico. Llamativamente, el ECG que sirve de ejemplo en ese artículo, previo a la angioplastía coronaria, presenta intervalo QTc prolongado (13). Similarmente, en 1990 Shawl y col. realizaron la primera comunicación que abordó el tema del iQTc en pacientes con AI; eran una serie de pacientes sometidos a angioplastía coronaria, por lesiones críticas y proximales de la arteria coronaria descendente anterior izquierda y que tenían en el ECG iQTc prolongado antes del procedimiento que lo normalizaron luego del mismo (1).

La tasa de eventos en nuestros pacientes, de alguna manera fue sorprendente considerando que eran pacientes con ECG de ingreso normal o anormal pero sin nuevos cambios agudos, asociado además a un score TIMI de riesgo promedio bajo. Sin embargo, todos los pacientes

tenían varios factores de riesgo, estaban sintomáticos al ingreso y requirieron por su evolución clínica angiografía coronaria. Veintiuno de los pacientes del grupo A, sufrieron eventos clínicos y la prolongación del iQTc se observó en el 52% de ellos al ingreso. Estas observaciones tomadas juntas, indican que la prolongación del iQTc puede ser un buen predictor de riesgo cardiovascular y también una útil herramienta diagnóstica en pacientes que son admitidos por SCASEST pero con ECG normal al ingreso.

De interés y en contraposición a lo publicado por otros autores, que publicaron la asociación entre aumento de la dispersión del QT y la aparición de muerte por arritmia cardíaca en pacientes con enfermedad coronaria, ninguno de los pacientes en nuestro estudio, sufrió arritmia ventricular severa o muerte arrítmica (14). Por lo tanto, el iQTc prolongado en nuestros pacientes, fue predictor de riesgo isquémico y no arrítmico.

## **Conclusiones**

Nuestros datos indican que el  $iQTc \geq 0.058$  seg en pacientes con SCASEST y sin nuevos cambios isquémicos agudos o aún con ECG normal al ingreso, es un predictor independiente de riesgo cardiovascular. Asimismo, el valor predictivo negativo del ECG de ingreso con iQTc normal, es una herramienta de incalculable valor a la hora de diagnosticar y estratificar al paciente.

Este estudio pretende llamar la atención sobre un tema novedoso y al alcance de cualquier sala de emergencia cardiológica, pero somos conscientes que se necesitan desarrollar otros estudios más amplios en número de enfermos, para comparar el valor predictivo del iQTc prolongado con otros marcadores ya establecidos en este síndrome.

## Bibliografía

1. 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.
2. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978;57:1074-7.
3. Juul-Moller S. Corrected QT-interval during one year follow-up after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1986;7:299-304.
4. Wheelan K, Mukharji J, Rude RE et al. Sudden death and its relation to QT-interval prolongation after acute myocardial infarction: two-year follow-up. *Am J Cardiol* 1986;57:745-50.
5. 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;37:44-50.
6. Wranicz JK, Ruta J, Strzondala M, Kosmider M, Bolinska H, Zaslonka J. QT interval duration in 24-hour Holter monitoring after different interventional treatment of coronary artery disease in patients after the myocardial infarction. *Med Sci Monit* 2000;6:100-2.

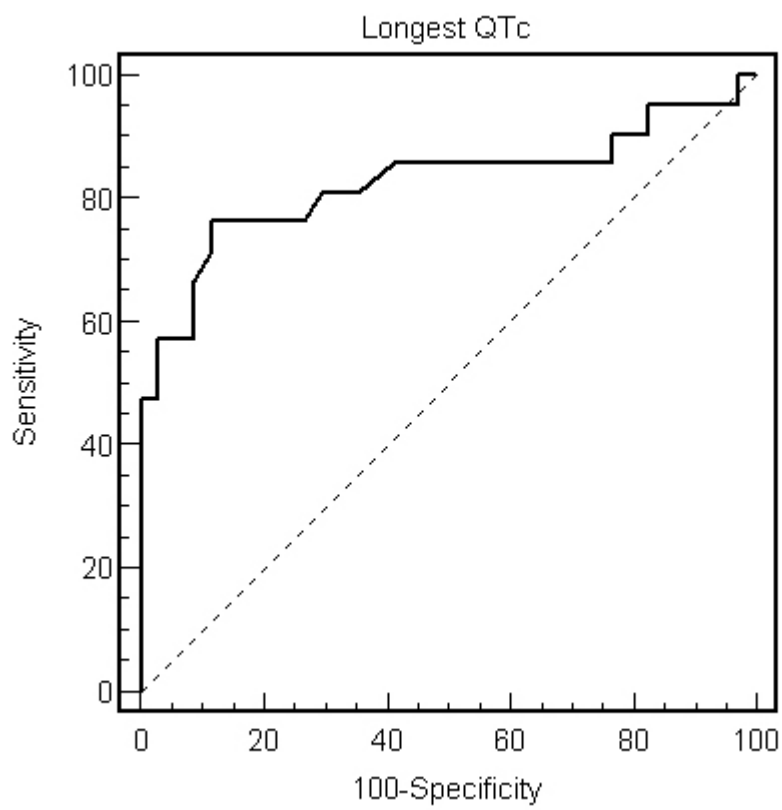
7. Gadaleta FL, Llois SC, Lapuente AR, Batchvarov VN, Kaski JC. Prognostic value of corrected QT-interval prolongation in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;92:203-5.
8. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-4.
9. Antman E.M, Cohen M, Bernink P.J, McCabe C.H, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D and Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842
10. Bazett H. An analysis of the relationships of the heart rate. *Heart* 1920;7:353-70.
11. Doven O. QT interval dispersion: non-invasive marker of ischemic injury in patients with unstable angina pectoris?. *Japanese Heart Journal* 2000;41(5):597-603
12. Rukshin. QT interval in patients with UA and non-Q wave myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002(4):343-8
13. Renkin J. Reversal of segmental hypokinesia by coronary angioplasty in patients with unstable angina, persistent T wave inversion, and left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 1990;82:913-21.
14. Wojciech Zareba. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;74:550-553

**TABLA 1 Características basales de pacientes con o sin eventos clínicos**

Variable	Grupo A Con evento clínico (n=21)	Grupo B Sin evento clínico (n=34)	Valor de P
Hombres	17 (81.0%)	21 (61.8%)	0.1
Edad (años)	57.4±10.2	54.2±8.2	0.2
Infarto de Miocardio previo	5 (23.8%)	9 (26.5%)	0.8
Hipertensión arterial	14 (66.7%)	26 (76.5%)	0.4
Hipercolesterolemia	19 (90.5%)	24 (70.6%)	0.08
Diabetes	3 (14.3%)	7 (20.6%)	0.5
Tabaquismo	16 (76.2%)	14 (41.2%)	0.01
Beta Bloqueantes	21 (100%)	34 (100%)	1
Aspirina	21 (100%)	34 (100%)	1
Deterioro de la función ventricular izquierda	7 (33.3%)	1 (2.9%)	0.002
iQTc (seg)	0.487±0.053	0.440±0.022	<0.001
Pacientes con iQTc prolongado	17 (81.0%)	6 (17.6%)	<0.0001
cTnT ≥0.04 ng/ml	11 (52.4%)	5 (14.7%)	0.003
Score TIMI	3.8 (1.1%)	2.8 (1.2%)	0.004

**Figuras**

**FIGURA 1**



**FIGURA 2**

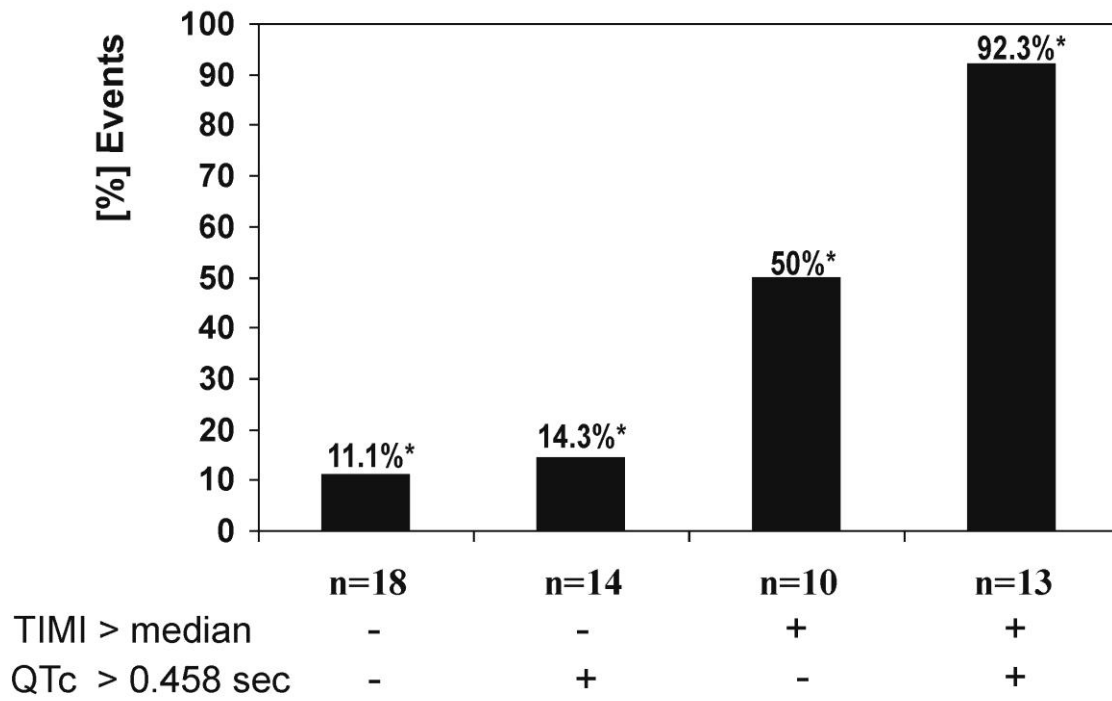
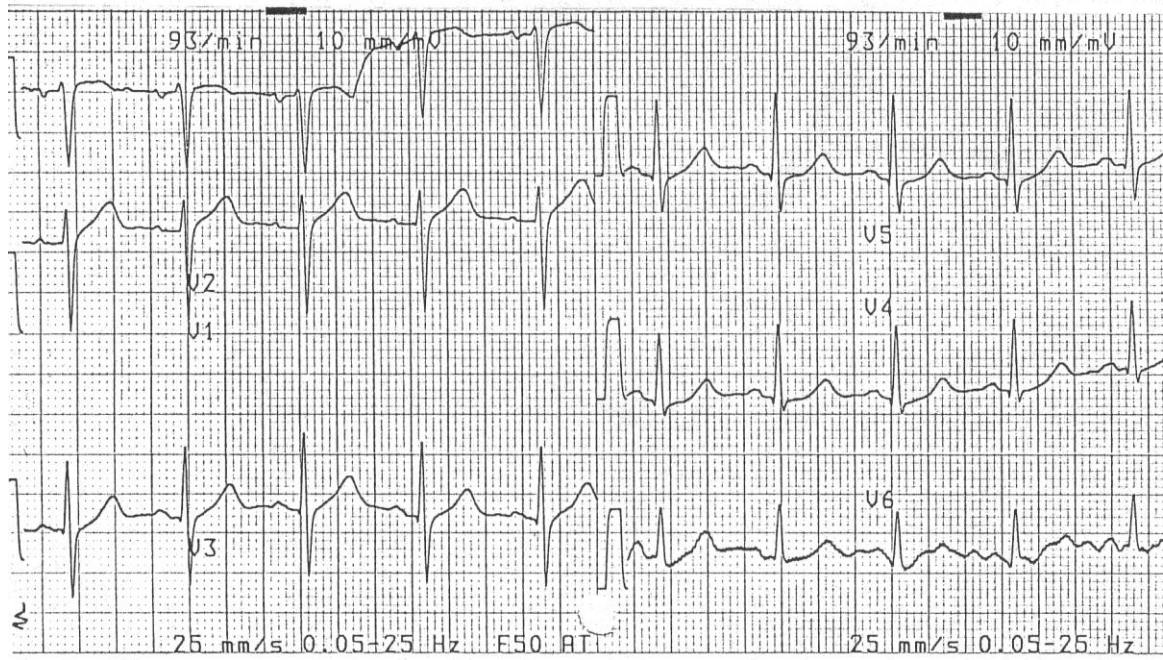
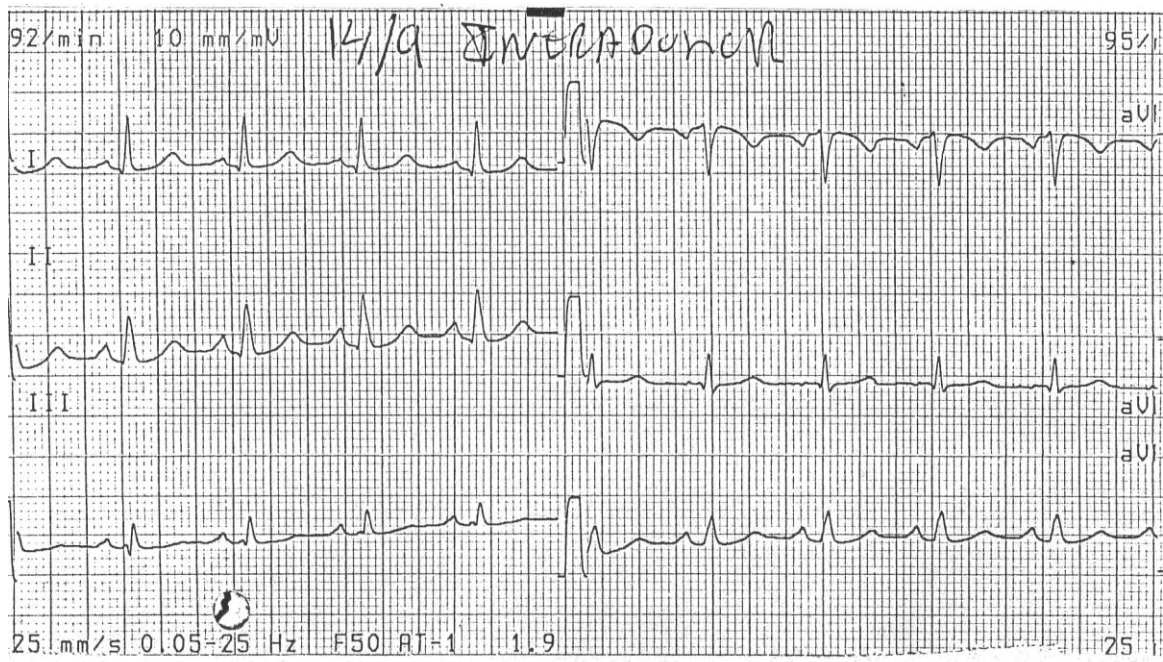


FIGURA 3



## **Pie de figuras**

### **FIGURA 1**

Curva receptor-operador (ROC) construída para establecer el nivel de corte del iQTc con la mejor sensibilidad y especificidad para eventos clínicos (QTc=0.458 seg)

### **FIGURA 2**

Porcentaje de eventos en pacientes clasificados de acuerdo a la mediana del score de riesgo TIMI y el punto de corte del QTc de acuerdo a la curva ROC. \*P<0.001

### **FIGURA 3**

ECG de un paciente de sexo masculino, 59 años, internado con diagnóstico de SCASEST.; cTnT de 0.05 ng/ml, score TIMI de 5. El ECG del ingreso no mostró cambios isquémicos agudos. El ECG de la figura corresponde al registrado durante un episodio de angina recurrente, sin cambios isquémicos agudos, pero con iQT de 0.370 seg e iQTc de 0.475 seg. Se le indicó estudio cinecoronariográfico que mostró lesión subtotal del tronco de coronaria izquierda, coronaria derecha oclusiva 100%, descendente anterior con lesión severa en tercio medio y circunfleja con lesión severa de oblicua marginal. Se le indicó cirugía de revascularización miocárdica.

## **Abreviaturas**

iQTc: intervalo QT corregido

AI: angina inestable

IAM: infarto agudo de miocardio

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

ECG: electrocardiograma

cTNT: troponina T cardíaca