

# Implicancias de la medición del intervalo QTc como estudio de rutina en la práctica psiquiátrica

Trabajo original

Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina

## Resumen

Se realizó un estudio de cohorte, de tipo transversal, descriptivo y naturalístico analizando los efectos adversos a nivel cardiovascular del tratamiento farmacológico recibido en una población de 71 pacientes internados por más de 24 horas en el Hospital Vilardebó, en el período comprendido entre el 13/09 al 27/09 de 2010.

Se determinó el impacto de la inclusión del ECG con QT corregido (QTc) como examen de rutina al ingreso para la toma de decisión del tratamiento farmacológico en la población de pacientes hospitalizados.

De acuerdo con los hallazgos, se destaca la alta frecuencia de alteraciones en el Qtc, tanto en el rango de prolongación (41 pacientes) como en valores de riesgo (8 pacientes).

Se evidenció una relación estadísticamente significativa entre los trastornos psicóticos (diagnóstico principal) y la prolongación del QTc en niveles de riesgo elevado, así como el uso de antidepresivos y la prolongación de dicho intervalo.

Se recomienda la determinación de rutina del riesgo cardiovascular absoluto de cada paciente, así como el uso habitual del registro electrocardiográfico previo y luego de la administración de psicofármacos.

## Summary

A cohort, transversal, descriptive and naturalistic study was carried out analyzing cardiovascular adverse effects of the pharmacological treatment received by a population of 71 patients hospitalized for more than 24 hours in Hospital Vilardebó, between September 13th and September 27th, 2010.

The impact of the inclusion of an ECG with corrected QT (QTc) as a routine examination at income on decision-making about pharmacotherapy was determined, concerning the inpatient population.

According to the findings, the high frequency of alterations in QTc is highlighted, considering both, the prolongation range (41 patients) and the risk values (8 patients). A statistically significant relationship was revealed between psychotic disorders (as a primary diagnosis) and the prolongation of the QTc at high risk levels, as well as between the use of antidepressants and the extension of that interval.

The assessment of the absolute cardiovascular risk for each patient as a routine is recommended, as well as the regular use of ECG prior to and after the administration of psychotropic drugs.

## Autor

**Ana Araújo**  
Médico Psiquiatra

**Adrián Curbelo**  
Médico Psiquiatra

**Florencia Pardiñas**  
Médico Psiquiatra

**Sandra Romano**  
Médico Psiquiatra. Prof. Agda.  
de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, UDELAR.

Correspondencia:

Adrián Curbelo

padrianc@adinet.com.uy

## Palabras clave

Muerte súbita  
Arritmia  
Prolongación QTc  
Antipsicóticos  
Esquizofrenia

## Keywords

Sudden death  
Arrhythmia  
QTc prolongation  
Antipsychotics  
Schizophrenia

## Introducción

El interés en realizar el presente estudio surge desde la práctica clínica cotidiana, donde se evidencian frecuentes efectos secundarios del tratamiento farmacológico.

En psiquiatría se trabaja con una población vulnerable por las dificultades de la propia patología que inciden en la calidad de vida, el tabaquismo, el sedentarismo, la polifarmacia; etc., factores que sumados disminuyen en forma notoria la sobrevida de estos pacientes.

De los efectos adversos se analizará en particular la alteración que generan los psicofármacos sobre la conducción cardíaca. Se evaluará la importancia de realizar en forma sistemática ECG con medición de QTc, por su impacto en la toma de decisiones terapéuticas.

Dichas alteraciones en la conducción cardíaca son fácilmente detectables mediante un estudio de bajo costo, no invasivo, de fácil implementación e interpretación de resultados como lo es el ECG. Con la introducción sistemática de este estudio se podrá evitar efectos potencialmente letales para el paciente y mejorar, en consecuencia, la práctica médica.

### Antecedentes y fundamentación del estudio

En el hospital psiquiátrico Vilardebó, de acuerdo con los registros de la institución, se constata que en el año 2010 fallecieron 7 pacientes, lo que constituye un incremento del número de defunciones con respecto al año 2009 en el que hubo 3 muertes. Si bien no hay registros informáticos sobre causas de muerte, muchas de estas corresponden a muerte súbita, de causa desconocida o inesperada.

La pertinencia de realizar este estudio en el Hospital Vilardebó radica en que es el único hospital psiquiátrico de agudos en Uruguay, centro de referencia nacional, de tercer nivel de complejidad. En dicho hospital hay un promedio de 346 ingresos por mes. En el año 2010 ingresaron 4.120 pacientes. Respecto al diagnóstico al ingreso, la mayor parte fueron trastornos psicóticos con un 40 %, en segundo

lugar la patología de eje II (según DSM-IV) con un 24 %, en tercer lugar los trastornos del humor con un 19 % y luego los trastornos por consumo de sustancias psicoactivas de abuso con un 10 %.

A continuación se detalla una breve revisión bibliográfica que fundamenta las bases teóricas del presente estudio.

## Marco teórico

### Muerte súbita, prolongación del QTc y psicofármacos

#### *Generalidades*

La principal causa de muerte en Uruguay es la muerte súbita de origen cardiovascular. Si se extrapolan cifras de otros países, con características epidemiológicas similares a las de Uruguay, se puede estimar que fallecen en forma súbita entre 2.000 y 3.000 uruguayos cada año. A pesar de que se ha dado una disminución gradual de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en las últimas décadas, el porcentaje de pacientes que fallecen súbitamente no solo no ha disminuido sino que existen datos que sugieren que ha aumentado.<sup>1</sup>

La OMS incluye el parámetro temporal a la definición de muerte súbita: «aquella muerte no violenta e inesperada que ocurre dentro de un período de seis horas en un sujeto aparentemente sano o en un sujeto enfermo cuya condición es estable o está mejorando».<sup>2</sup> Dentro de las principales causas de muerte súbita se encuentra la patología cardiovascular; los procesos coronarios son la principal causa de esta muerte. Según Zypes la muerte súbita es «la muerte inesperada por causas cardíacas, que originan una alteración de la función del corazón que produce la pérdida súbita del flujo sanguíneo cerebral», ocurriendo la muerte «en el transcurso de una hora del inicio de los síntomas agudos».<sup>3,4</sup>

En Finlandia en un período de tres años, Mehtonen et al. examinaron 24.158 autopsias

médico-legales, y encontraron 49 muertes súbitas en adultos de aparente buen estado de salud que estaban siendo medicados con psicotrópicos.<sup>2</sup> Se encontró que el 90 % de estas estaban asociadas al uso de fenotiacinas de baja potencia.

En la esfera de la Medicina Legal de los países de habla hispana, Gisbert Calabuig ubica al final de la lista de causas de muerte súbita las que corresponden al sistema nervioso central a «pacientes psiquiátricos, esquizofrénicos generalmente, sometidos a dosis terapéuticas o elevadas de fenotiacinas»; aunque reconoce «que en algunos casos la medicación había sido suspendida hacía tiempo».<sup>4</sup> En la literatura anglosajona también se reconoce la asociación entre la esquizofrenia y el aumento en la morbilidad y mortalidad.<sup>5</sup> Ruschena et al. estimaron que el riesgo de muerte súbita es casi 5 veces mayor en pacientes con esquizofrenia (intervalo de confianza 95 %) que en la población general debido a enfermedades cardiovasculares.<sup>6</sup>

Se calculó que el riesgo de muerte súbita es 2,39 veces más elevado en pacientes que reciben antipsicóticos que en los que no reciben dichos fármacos.<sup>7</sup>

Otros estudios informan que en pacientes portadores de esquizofrenia que reciben después de una década tratamiento antipsicótico se producen 4 muertes súbitas extra cada 1.000 pacientes jóvenes o de mediana edad (11 en pacientes esquizofrénicos y 7 en poblaciones de control).<sup>7</sup> *Esta incidencia mayor a favor de la enfermedad puede ser explicada por la medicación, la condición mórbida, el tabaquismo, el sedentarismo y el aislamiento.*<sup>7-9</sup> Se ha demostrado que en este grupo de pacientes existe una mayor incidencia de síndrome metabólico (SM).

Utilizando la base de datos del Clinical Antipsychotic Trials of Intervención Effectiveness (CATIE), se determinó la prevalencia de SM en 1.460 pacientes esquizofrénicos y se encontró que 43 % cumplieran con el criterio de SM de la AHA/NHLBI. Comparados con pacientes no esquizofrénicos de la misma edad, sexo y etnia, la prevalencia de SM entre los esquizofrénicos fue 138 % mayor en hombres, y 251 % mayor en mujeres. El 73 % de las mujeres y 37 % de los hombres cumplieran con el criterio de cintura utilizado

en la definición de SM.<sup>10</sup>

De todas formas, es muy difícil ante eventos raros como la muerte súbita poder adjudicar a la droga la responsabilidad. Por su estilo de vida sedentario caracterizado por el aislamiento y altos niveles de tabaquismo, los pacientes esquizofrénicos reúnen factores de riesgo propios para muerte súbita, no habiéndose descartado que la enfermedad en sí misma cause alteraciones del balance del sistema nervioso autónomo que conduzcan a la muerte.<sup>7-9</sup>

### Prolongación del QTc

El síndrome del QT prolongado o largo reconocido como causa de muerte súbita<sup>3</sup> presenta formas congénitas o adquiridas.

Las formas adquiridas son las más frecuentes y son la consecuencia de la acción de diversos fármacos y condiciones metabólicas: antiarrítmicos, antibióticos, antihistamínicos, antivirales, antipalúdicos, antipsicóticos, antidepresivos, disionías (hipopotasemia e hipomagnesemia), entre otros.<sup>3</sup>

El QT no supera los 420 milisegundos en condiciones normales, pero si por el motivo que sea aumenta su duración hay un elevado riesgo de arritmias ventriculares (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular), lo que en la clínica puede manifestarse como síncope o muerte súbita.

El QTc prolongado ha demostrado ser un indicador pronóstico para el desarrollo de una forma especial de taquiarritmia ventricular maligna que implica riesgo de muerte súbita.

Es importante destacar que el QT largo no es la complicación fatal en sí misma, sino que es un indicador pronóstico de una taquiarritmia que es potencialmente letal a la que se ha denominado, por su trazado electrocardiográfico, «torsión de puntas».<sup>11</sup>

La evidencia clínica actual muestra:<sup>4</sup>

- «1. El QTc prolongado es un factor de riesgo de paro cardíaco y muerte súbita (a través de la torsada de puntas).
2. El QTc es un predictor de mortalidad de toda causa en hombres y mujeres.
3. Una prolongación de 60 milisegundos con respecto a la medición basal o un intervalo

- QTc de más de 500 milisegundos se considera de absoluto riesgo cardíaco.
4. Aquellos que presentan un intervalo QTc de 600 milisegundos tienen el triple de chances de padecer un evento cardíaco respecto a los que no lo presentan.
  5. El riesgo de arritmias malignas ventriculares guarda relación exponencial con la duración del QTc.
  6. El QTc contribuye en forma independiente al riesgo cardiovascular por un desbalance autonómico.
  7. La baja actividad parasimpática incrementa el riesgo de muerte súbita en forma independiente con respecto a otros factores de riesgo.
  8. Aquellos medicados con antiarrítmicos del grupo IA y III presentaron mayores prolongaciones de QTc y mayor asociación a muertes coronarias.
  9. La prolongación del intervalo QT (QTc) inducido por drogas se ha asociado con taquiarritmias malignas —torsade de pointes— que pueden producir síncope y fibrilación ventricular (con muerte súbita).
  10. Las mujeres muestran aumento del riesgo de síndrome del QT prolongado inducido por antiarrítmicos y antipsicóticos. Existiría una asociación entre dicho riesgo y la acción de las hormonas sexuales.»<sup>12</sup>

#### Muerte súbita, síndrome de QTc prolongado y antipsicóticos

En 1996 *The Lancet* publicó un reporte donde informaba que la FDA había encontrado evidencia sobre la capacidad del sertindole de prolongar el QTc, pudiendo ocasionar torsade de pointes y por lo tanto, muerte súbita. Se registraron 27 muertes, de las cuales 16 se correlacionaban con eventos cardíacos sobre un total de 2.194 pacientes que habían participado en estudios multicéntricos.<sup>8</sup> Se desata la polémica cuando en ese mismo año se encuentran con datos que informaban 12 muertes inexplicables y 23 casos de síncope. En 1998, luego de que dicho fármaco fue aprobado en Europa, el Comité sobre Seguridad de Medicamentos del Reino Unido se basó en la evidencia de 36 muertes sin

causa aparente y 13 arritmias severas pero no fatales, retiró del mercado y suspendió la comercialización de dicha droga. A dosis dentro del rango terapéutico, el mencionado fármaco prolongaba el intervalo QTc en un promedio de 22 milisegundos, siendo la incidencia de intervalos QTc por encima de 500 milisegundos del 7.8 %.<sup>4</sup>

Si bien existe una incidencia sin explicación de muerte súbita en la esquizofrenia, algunos de los antipsicóticos típicos (neurolépticos) y, más recientemente, algunos de los antipsicóticos atípicos han sido asociados a prolongación de QTc de distintas magnitudes, torsión de puntas y eventualmente a muerte súbita, tanto en dosis terapéuticas como en sobredosis.<sup>7, 13, 14</sup>

El primer reporte de muerte súbita asociado a tioridazina (previo a la descripción de la torsión de puntas) se publicó en 1963. Consistió en la comunicación de dos casos fatales a dosis de 1.500 mg y 3.600 mg/día, respectivamente, más 26 casos de pacientes con cambios en la onda T (aun en dosis de 200 mg). Se encontró en dos óbitos donde el ECG final demostró bloqueo con taquicardia ventricular.<sup>15</sup>

En dicho trabajo también se encontraron arritmias producidas por clorpromazina (taquicardia supraventricular) y bloqueos de rama, ondas T y U con ATC (nortriptilina y amitriptilina).<sup>16</sup>

La tioridazina es el único neuroléptico que ha demostrado estar asociado en forma significativa a la prolongación del intervalo QT, motivo por el cual la FDA informó a los médicos y la retiró del mercado.

La importancia de la capacidad de la tioridazina de prolongar el QTc ha hecho que esta droga y la paroxetina estén contraindicadas en su coadministración (explicitado por el laboratorio creador de la paroxetina), por ser este ISRS un importante inhibidor del CYP450 2 D6 que se encarga de la metabolización de la tioridazina.<sup>4</sup>

#### Drogas con riesgo cierto de cardiotoxicidad<sup>3</sup>

*Sertindole*. Prolongación del QTc por encima de 500 milisegundos con una incidencia de 7,8 %.

*Tioridazina.* Prolongación del QTc por encima de 500 milisegundos en numerosos reportes de casos, estudios de prevalencia en poblaciones heterogéneas, estudios de autopsias y en estudios controlados contra otros antipsicóticos.

*ATC.* Fundamentalmente alteraciones del QRS.

*Litio.* Anormalidades de la onda T.

*Ziprasidona.* Prolongación del QTc con una incidencia de 0,06 % (evento raro).

*Risperidona.* Prolongación del QTc, aunque este dato es controvertido. En el estudio de ziprasidona dio más alto que haloperidol que tiene más reportes de casos.

*Haloperidol.* Si bien tiene numerosos reportes, en los casos donde se controlaron algunas variables no demostró una incidencia o prevalencia significativa en poblaciones heterogéneas, muestras no controladas, estudios retrospectivos, estudios de autopsias y en el estudio controlado con ziprasidona.

Los antipsicóticos no exigen en el momento actual controles ECG, excepto que estén presentes los siguientes factores que aumentan el riesgo de torsade de pointes:<sup>4</sup>

- género femenino
- edad (adulto mayor)
- disbalance electrolítico –hipokalemia e hipomagnesemia
- intervalo QTc largo congénito o formas frustras
- bradicardia
- enfermedades cardíacas
- insuficiencia renal
- insuficiencia hepática
- drogas concomitantes que prolongan el QTc
- sobredosis de medicamentos que prolongan el QTc
- medicaciones concomitantes (inhibidores del CYP P450 3 A4)

## Recomendaciones

Previo al inicio del tratamiento con estas drogas es conveniente tomar las siguientes precauciones:<sup>13, 14, 17</sup>

- Detectar la presencia de antecedentes de síncope recurrente (explorando síndrome del QT congénito).

- ECG a familiares, buscando las formas congénitas cuando estas se sospecharan.

- ECG basales y de control.

- Medición de valores de potasio y magnesio en plasma.

- Utilizar fármacos ahorradores de potasio o corregir déficit electrolíticos en los casos de terapéuticas con diuréticos.

El paciente deberá ser alertado sobre la necesidad de:

1. Comunicar inmediatamente al médico síntomas tales como taquicardia, desvanecimientos, palpitaciones, vómitos y diarrea.

2. Evitar el uso de alcohol (interferencia metabólica).

3. Consultar con el psiquiatra antes de tomar algún otro medicamento.

4. En los casos en que el intervalo QTc se incremente más de 60 milisegundos o por encima de 500 milisegundos habrá que suspender la administración del fármaco.

Conductas de cuidado encuentran antecedentes como ya se ha señalado en el manejo de los ATC, IMAOs, litio, pimozida y la clozapina.

## Objetivos

### Generales

Evaluar el impacto de la inclusión del ECG con QTc corregido como examen de rutina al ingreso y antes del egreso para la toma de decisión del tratamiento farmacológico en la población de pacientes hospitalizados en Hospital Vilardebó.

### Específicos

Determinar perfil clínico y sociodemográfico de la población en estudio.

Determinar la incidencia de riesgo cardiovascular asociado a QTc, en la población al ingreso.



Relacionar perfil clínico y sociodemográfico con los hallazgos en ECG.

### Impacto

Los objetivos tienen que ver con caracterizar el problema definido por la alteración del intervalo QTc en una población específica de pacientes que ingresan al Hospital Vilardebó. En el presente trabajo se identifican pacientes con factores de riesgo para muerte súbita y para prolongación del QTc, además de detección de QTc patológicos, lo cual tiene importancia en la toma de decisiones clínicas y terapéuticas.

Este estudio apunta a la prevención de la muerte súbita mediante el mejor conocimiento de la población con factores de riesgo y la promoción de prácticas que indaguen acerca de estos.

Se intenta además proveer bases para otros estudios prospectivos a realizarse en esta u otras instituciones. Sugiere asociación de variables como punto de partida para trabajos analíticos.

### Área de estudio

Se estudiará los efectos adversos a nivel cardiovascular del tratamiento farmacológico en pacientes internados en hospital psiquiátrico, por al menos 24 horas, y su incorporación como insumo para el uso racional de fármacos.

### Definición del problema

¿Cuáles son los factores relacionados con la prolongación del QTc en una población de pacientes tratados con psicofármacos durante una internación en el hospital psiquiátrico de agudos? ¿Qué impacto tiene en las decisiones terapéuticas la medición sistemática del QTc?

### Metodología

El presente trabajo se define como un estudio de tipo transversal, descriptivo y naturalístico.

### Identificación de variables de estudio

La selección de variables se realizó de acuerdo con los datos sociodemográficos y clínicos más frecuentemente relevantes en este tipo de estudio, sobre la base de la bibliografía revisada en relación con los objetivos establecidos.

Edad: en años.

Sexo: femenino/masculino.

Diagnóstico psiquiátrico: según CIE-10.

Medicación psiquiátrica: se registró el grupo farmacológico especificando el nombre del fármaco y la dosis en miligramos/día.

Antecedentes cardiovasculares familiares.

Antecedentes cardiovasculares personales.

Tabaquismo: se consideró si fuma o no.

Alteración del intervalo QTc. Se especificó frecuencia cardíaca y grado de afectación en el caso de presentar alteración.

### Universo

Pacientes con patología psiquiátrica en tratamiento con psicofármacos, durante la internación en hospital psiquiátrico de agudos.

### Muestra

Pacientes internados por más de 24 horas en hospital psiquiátrico de agudos, que ingresan de 8 a 20 horas en el periodo que va desde el 13/09 al 27/09 de 2010.

Previo a la recolección de datos se solicitó autorización al Comité de Ética del hospital, contando con la aprobación de dicho comité.

Se realizó entrevista a los pacientes y/o familiares, previo consentimiento informado y firmado y se recolectó datos relevantes para la realización del estudio. Posteriormente, se realizó ECG. El electrocardiograma (Fukuda Denshi, autocardiner FCP-2155) utilizado para la realización de los registros es el equipo utilizado por el Departamento de Medicina del Hospital Vilardebó. Este equipo aporta el valor del QTc, pero además se consultó con cardiólogo de referencia (Dr. Roux, jefe de Cardiología del Hospital Maciel) y se cotejó con tablas de uso habitual, para asegurar que

el valor aportado por el electrocardiograma fuera fiable. En los casos de resultados patológicos o dudosos se consultó con internista de Hospital Vilardebó.

Para la confección del marco teórico y para definir los parámetros de normalidad del intervalo Qtc se consultó a expertos en el área de Cardiología de nuestro medio, ya que no existe consenso acerca del valor de corte del Qtc para determinar el riesgo.

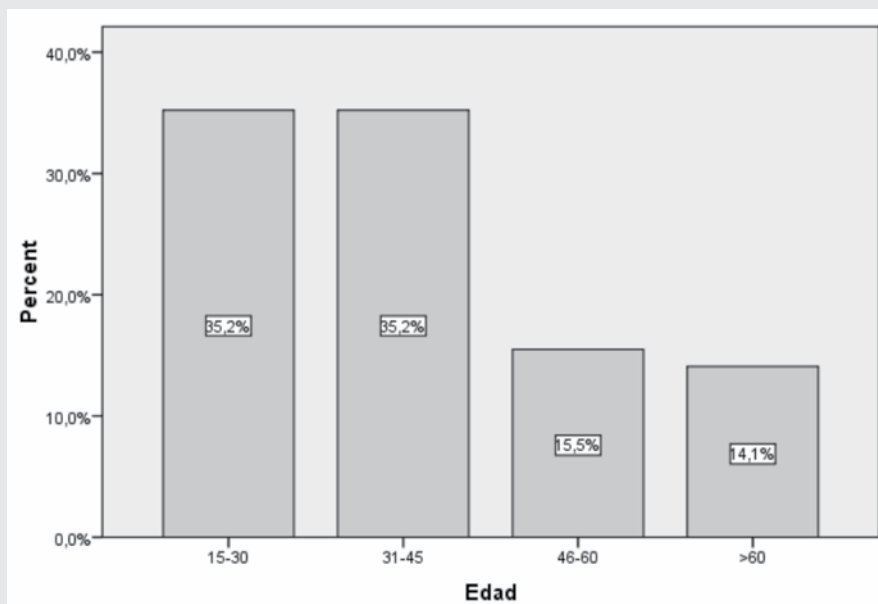
## Resultados

El total de pacientes valorados durante el período del estudio fue de 71 (38 varones y 33 mujeres).

Con respecto a la edad, el promedio global fue de 38,1 años, siendo menor para los varones: 35,4 años y de 41,2 para las mujeres.

Destacamos que más del 70 % de la población tiene menos de 45 años. (Gráfico 1)

Gráfico 1 | Distribución por edad



Del total de pacientes, 45 (63,4 %) presentaban ingresos previos al hospital, mientras que para 26 pacientes (36,6 %) era el primer ingreso, sea a sala de observación o internación.

El 38 % de los pacientes presenta antecedentes familiares psiquiátricos, mientras que un 4,2 % desconoce la presencia de antecedentes.

Con respecto al diagnóstico realizado en emergencia, solo 1 paciente no contaba con diagnóstico presuntivo, 33 pacientes contaban con un único diagnóstico y 37 con 2 o más diagnósticos al ingreso.

El diagnóstico principal realizado en el 38 % de los casos correspondió a un trastorno psicótico, siendo el segundo diagnóstico más frecuente el de trastorno del humor (21,1 %). (Gráfico 2)

El diagnóstico secundario más frecuentemente realizado de acuerdo con la codificación de la CIE-10 (entre aquellos que tienen más de un diagnóstico) es el trastorno por abuso de sustancias (F1X), seguido por el de trastornos de la personalidad (F6X).

En relación con el tratamiento farmacológico recibido al ingreso, todos los casos estudiados recibían entre 1 y 6 fármacos, siendo el promedio 2,7 fármacos. La distribución se muestra a continuación.

Con respecto al tipo de fármacos recibidos, el grupo más indicado son los antipsicóticos, lo cual se corresponde con el diagnóstico realizado. Del total de casos, 62 pacientes los reciben (87,3 %).

Gráfico 2 | Distribución según diagnóstico principal

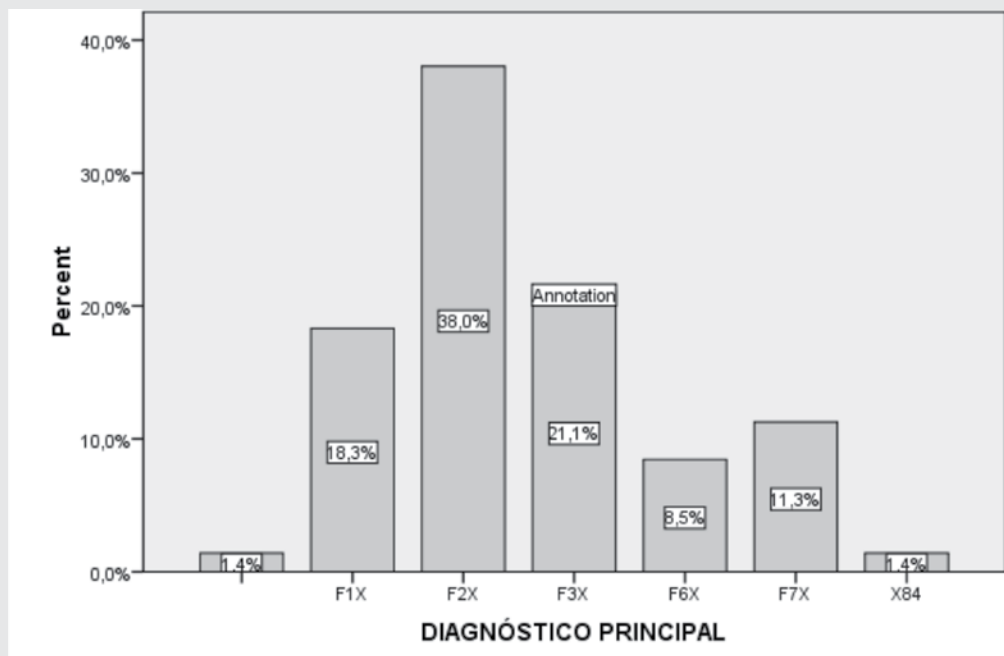
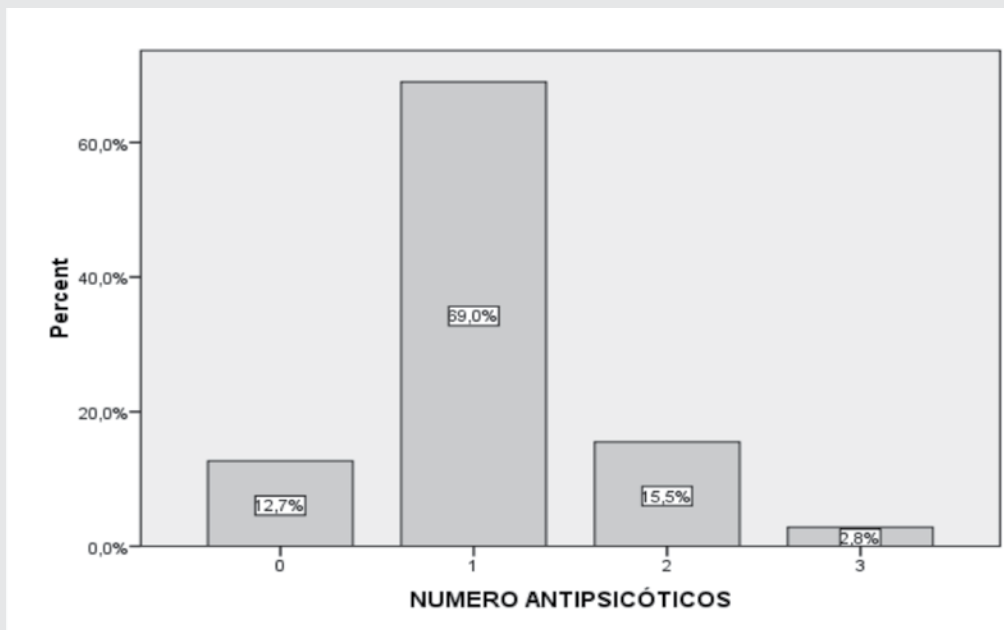


Gráfico 3 | Distribución según número de antipsicóticos recibidos





El siguiente grupo farmacológico más indicado son las benzodiacepinas (BZD): 47 pacientes las reciben (66,2 %).

Le siguen los antidepresivos con 25 pacientes (35,2 %) y los estabilizadores del humor con 14 pacientes (19,7 %).

En relación con los antipsicóticos, el 69 % recibe solamente uno; 18,3 % recibe 2 o más. (Gráfico 3)

Los antipsicóticos más frecuentemente utilizados fueron los típicos, entre ellos, el

haloperidol. Le siguen los atípicos y la combinación de ambos. (Gráfico 4)

Entre los pacientes que reciben BZD, a 39 se les administra 1 benzodiacepina y 8 pacientes reciben 2.

A continuación se muestra el número de estabilizadores recibidos. (Gráfico 5)

En lo que respecta a la combinación de fármacos administrados, destacamos que la combinación más frecuente fue la de antipsicóticos y benzodiacepinas. De 62 pacientes

Gráfico 4 | Distribución de casos según tipo de antipsicóticos recibidos

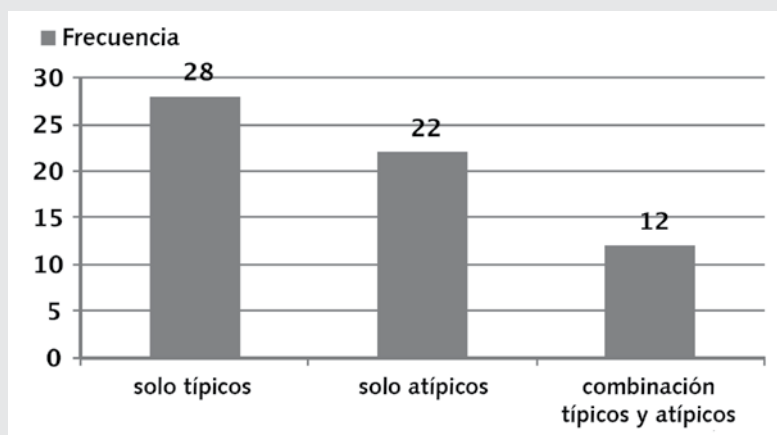
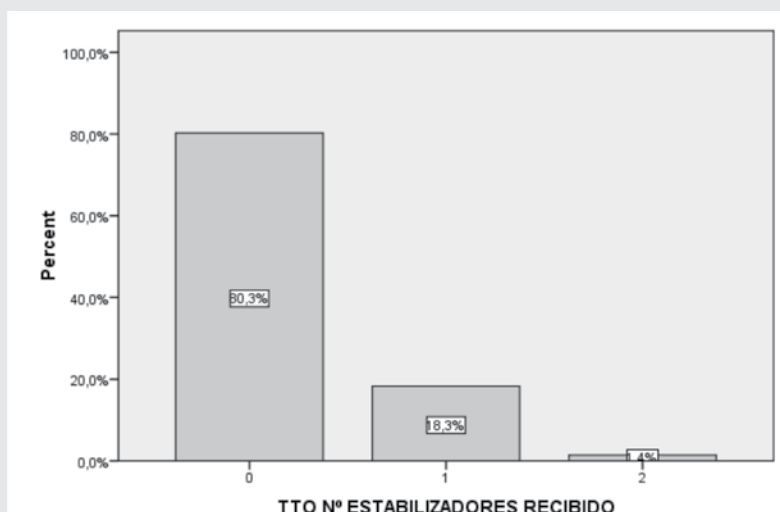


Gráfico 5 | Distribución según número de estabilizadores recibidos



que reciben antipsicóticos, 38 tienen indicado además BZD (61 %).

Todos los pacientes de la muestra reciben o bien antipsicóticos o BZD.

La siguiente combinación más frecuente es la de antidepresivos y benzodiacepinas.

En relación con los factores de riesgo cardiovascular modificables (tabaquismo, obesidad, diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión arterial), fueron considerados aquellos casos de enfermedad conocida y previamente diagnosticada.

Al menos 58 pacientes presentan 1 factor de riesgo cardiovascular modificable.

Solamente 13 pacientes no presentan factores de riesgo conocidos. (Gráfico 6)

En relación con el consumo de sustancias se destaca en primer lugar el tabaquismo: 52 de 71 pacientes son fumadores (73 %).

El consumo de alcohol y de otras drogas (excepto alcohol y tabaco) constituyen cerca de 24 % cada una de ellas. (Gráfico 7)

Con respecto al intervalo QTc, del total de pacientes 41 presentan una prolongación del

Gráfico 6 | Distribución según número de factores de riesgo cardiovascular

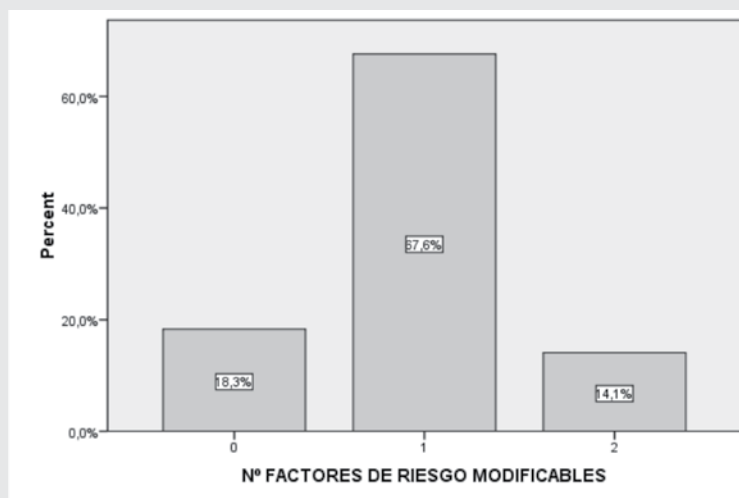
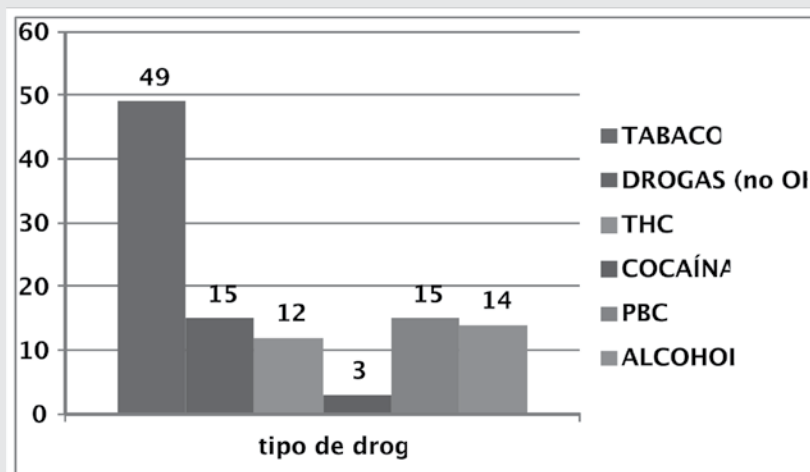


Gráfico 7 | Distribución según consumo de sustancias



QTc (mayor a 390 milisegundos en hombres y mayor a 440 milisegundos en mujeres). Registraron valores de QTc de riesgo 8 pacientes (mayor o igual a 450 tanto para hombres como para mujeres).

Si consideramos el sexo, la frecuencia de QTc prolongado fue mayor en varones (33 pacientes) en relación con las mujeres (8 pacientes), lo cual es estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ). (Tablas 1 y 2)

**Tabla 1 | Relación entre el sexo y la prolongación del intervalo**

	QT PROLONGADO		
	NO	SI	Total
Masculino	6	32	38
Femenino	24	9	33
Total	30	41	71

**Tabla 2 | Relación entre el sexo y la detección de valores de riesgo de QTc**

	QT RIESGO		
	NO	SI	Total
Masculino	5	33	38
Femenino	3	30	33
Total	8	63	71

Cabe destacar que esta diferencia se debe además a que en varones el valor de QTc considerado patológico es menor que en las mujeres (390 versus 440 milisegundos).

Cuando analizamos el QTc de riesgo (igual para ambos sexos), se observa un predominio de hombres: 5 varones presentaron valores iguales o mayores a 450 milisegundos frente a solo 3 mujeres. Este hallazgo no fue significativo ( $p = 0,59$ ).

Se analizó la incidencia de la edad en la prolongación del QTc, no hallándose resultados significativos.

Se halló una relación entre el número de factores de riesgo cardiovascular y la prolongación del QTc ( $p < 0,05$ ). (Tabla 3)

**Tabla 3 | Relación entre número de factores de riesgo cardiovascular y detección de valores prolongados de intervalo QTc**

N.º factores de riesgo modificables	QT PROLONGADO		
	NO	SI	Total
0	8	5	13
1	21	27	48
2	1	9	10
Total	30	41	71

Esto no se mantiene al considerar el QTc de riesgo ( $QTc > 0,45$ ). Una explicación podría estar dada por el bajo número de la muestra: solamente 8 pacientes presentaron un QTc de riesgo.

Al considerar el consumo de sustancias y la relación con el QTc no se halló una correlación significativa entre ambas variables ( $p = 0,09$ ).

Con respecto al tratamiento farmacológico es de destacar que la mayor parte de la población recibe antipsicóticos. Si bien de los 8 pacientes con QTc de riesgo 7 reciben este grupo farmacológico y solo 1 de ellos no lo recibe, no se pudo establecer una relación estadísticamente significativa ( $p = 0,99$ ).

Las mismas consideraciones valen al considerar el número de antipsicóticos recibidos ( $p = 0,58$ ). (Tabla 4)

**Tabla 4 | Relación entre el número de antipsicóticos recibidos y la detección de QT prolongado**

N.º de antipsicóticos	QT PROLONGADO		
	NO	SI	Total
0	3	6	9
1	22	27	49
2	5	6	11
3	0	2	2
Total	30	41	71

Con respecto al tratamiento con BZD la relación entre la administración de este fármaco y la prolongación del QTc no resultó significativa ( $p=0,66$ ).

En cuanto al tratamiento con antidepresivos (ATD), se encontró una relación significativa entre la administración de estos y el QTc prolongado ( $p=0,026$ ). Esta relación también está presente al considerar el número de antidepresivos recibidos: en aquellos que reciben 2 ATD aumenta la frecuencia de prolongación del QTc ( $p=0.05$ ).

Esta relación no se halló significativa al considerar el QTc de riesgo, lo cual es probable por tratarse de una muestra demasiado pequeña. (Tablas 5 y 6)

**Tabla 5 | Relación entre el tratamiento con antidepresivos y la detección de prolongación del intervalo QTc**

		QTc PROLONGADO		
		NO	SI	Total
ttoad	no	15	31	46
	si	15	10	25
	Total	30	41	71

**Tabla 6 | Relación entre el número de antidepresivos recibidos y la prolongación del intervalo QTc**

		QTc PROLONGADO		
		NO	SI	Total
TTO. ATD N.º ATD RECIBIDOS	0	15	31	46
	1	14	8	22
	2	1	2	3
	Total	30	41	71

No se encontró una relación significativa entre el número total de fármacos recibidos y la prolongación del QTc, así como tampoco la combinación de fármacos (polifarmacia). Esto puede deberse al tamaño de la muestra. No se halló relación entre el uso de estabilizadores del humor y la prolongación del QTc.

En relación con el diagnóstico realizado se observó que 6 de los 8 pacientes con QTc pro-

longado en valores de riesgo habían recibido diagnóstico de un trastorno psicótico, siendo esta relación significativa ( $p<0,05$ ).

El número de diagnósticos también se relacionó significativamente con la prolongación del QTc en valores de riesgo ( $p<0,05$ ).

## Discusión

Según los registros aportados por el Hospital Vilardebó durante el mes de setiembre (mes en el que se realizó la toma de la muestra), ingresaron al hospital 198 pacientes, de los cuales 71 fueron incluidos en el estudio que duró 3 semanas. No fueron registrados los pacientes con breve tiempo de internación por no cumplir con los criterios de inclusión (alta previo a las 24 horas), fugas del hospital, haber ingresado en horarios en los que el equipo de trabajo del estudio no recolectaba datos (en la noche).

Comparando los datos del Hospital Vilardebó y los obtenidos en este estudio coincide como primer diagnóstico al ingreso los trastornos psicóticos. Siguiendo con los diagnósticos del eje I, en segundo lugar se encuentran los trastornos del humor y el policonsumo de sustancias. A nivel del eje II predominan los trastornos de la personalidad.

En cuanto a los datos sociodemográficos, la población asistida está constituida en forma predominante por adultos jóvenes (más del 70 % menor a 40 años), con una leve proporción mayor de varones. Esta población presenta ingresos previos al hospital y recibe tratamiento psiquiátrico en forma sostenida (más del 60 % tienen ingresos previos y se encuentran polimedicados, con una polifarmacia cercana al 50 %).

En relación con el tratamiento farmacológico, predomina ampliamente el uso de antipsicóticos típicos, lo que se explica en primer lugar por el hecho de que el diagnóstico más frecuente fue el de trastorno psicótico y en segundo lugar porque el estudio fue realizado en el servicio de Emergencia del hospital, siendo la vía parenteral la de elección, no contando con esta presentación para antipsicóticos atípicos. Esto mismo permite explicar el hecho de que la combinación más frecuente

fue con benzodiazepinas, contando también con presentación parenteral.

Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular, se destaca que si bien se trata de una población joven, solo 13 pacientes no presentan factores de riesgo, estando en primer lugar el tabaquismo: 73 % de la población son fumadores (53 pacientes).

Se consideró en el estudio solo las patologías cardiovasculares previamente diagnosticadas, siendo el ECG el único estudio paraclínico realizado durante la toma de datos. Tampoco se tomó en cuenta peso, índice de masa corporal, perímetro abdominal, control de presión arterial. Esto pudo implicar un subregistro de la prevalencia real de patología cardiovascular y de factores de riesgo. Incluir estos registros sería valioso en futuras investigaciones.

Con respecto a la medición del QTc:

- No existe un valor de corte único a partir del cual sea clara la aparición de riesgo de eventos cardiovasculares. Otros estudios y diversos autores utilizan diferentes valores aceptados como «normales».

- Existe mayor consenso acerca del valor considerado de alto riesgo para eventos cardiovasculares (mayor a 450 milisegundos).

De acuerdo con los hallazgos se destaca la alta frecuencia de alteraciones en el QTc, tanto en el rango de su prolongación como de valores de riesgo. Estos registros habitualmente no son realizados, excepto en aquellos pacientes con sintomatología cardiovascular o durante la valoración previa a la realización de electroconvulsoterapia.

Todos los pacientes estudiados se encuentran polimedicados. Si bien aquellos que reciben antipsicóticos presentan una proporción mayor de alteración en el QTc, esta relación no fue estadísticamente significativa. Esto puede deberse a que el tamaño de la muestra fue insuficiente para evaluar la significación, pues no permitió contar con un grupo que no reciba antipsicóticos con uno que pusiera en evidencia esta relación.

Fue significativa la relación entre la prolongación del QTc y la administración de antidepresivos así como el número de antidepresivos.

Se evidenció una relación entre los trastornos psicóticos (diagnóstico principal) y la prolon-

gación del QTc en niveles de riesgo elevado. Podemos inferir que esta relación sea un dato indirecto del tratamiento recibido, siendo este más sostenido en el tiempo, predominando la polifarmacia. Podría tratarse de una característica propia de esta población, requiriendo más estudios al respecto.

También fue significativa la prolongación del QTc con el número de factores de riesgo cardiovascular. Es necesario profundizar en el estudio de estos factores dadas sus implicancias tanto en el riesgo de eventos cardiovasculares como en potenciales acciones preventivas en esta población.

## Conclusiones y recomendaciones

En la población estudiada se evidencia una alta prevalencia de alteraciones electrocardiográficas en relación con el intervalo QT. Predomina la prolongación del QT (41/71), hallándose casos con niveles de riesgo (8/71).

La prevalencia de dichas alteraciones fue superior en la población estudiada, en comparación con los datos obtenidos a lo largo de la revisión bibliográfica realizada para el presente estudio. De este análisis surge también la necesidad de un consenso a nivel nacional, de un punto de corte entre los valores de QTc prolongado/QTc de riesgo para edad y sexo, con la consiguiente difusión entre los técnicos directamente implicados en la toma de decisiones terapéuticas.

Diversos factores inciden en esta alteración, siendo relevante el tratamiento recibido, el diagnóstico realizado y los factores de riesgo cardiovascular.

Consideramos que todos los pacientes se beneficiarían del uso habitual del registro electrocardiográfico previo y luego de la administración de psicofármacos.

Se recomienda la determinación de rutina del riesgo cardiovascular absoluto de cada paciente. Existen tablas estandarizadas de fácil aplicación que redundarían en beneficio de los pacientes.

En aquellos pacientes con riesgo elevado es necesaria la implementación de tratamientos específicos que tiendan a su control. Entre



ellos se destaca la elevada prevalencia de tabaquismo.

A propósito de este ítem es importante resaltar que en un 73 % de la población analizada estaba instaurado el consumo de tabaco. Ante estos resultados se hace imperativa la necesidad de elaborar estrategias acerca del abordaje de estos hábitos nocivos y tan naturalizados como lo es el tabaquismo.

Es fundamental tomar este punto como base para futuras investigaciones.

### Agradecimientos

Dirección del Hospital Vilardebó  
 Departamento de Emergencia  
 Tec. Luis Alanis  
 Dr. Roux, jefe de Cardiología de Hospital Maciel  
 Ex Asistente de Clínica Psiquiátrica Dr. Álvaro Cardozo

### Referencias bibliográficas

1. **Reyes Caors W.** Prevención de la muerte súbita: un compromiso de todos. *Rev Urug Cardiol* 2008; 23:247-248.
2. **Mehntonon OP, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H.** A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84:58-64.
3. **Zipes D.** Muerte súbita cardíaca. En: Cecil. *Tratado de Medicina Interna*. 19.<sup>a</sup> ed., México: McGraw-Hill/Interamericana 289 pp; 1992.
4. **Toro Martínez E.** Muerte súbita inducida por antipsicóticos: aspectos farmacológicos y médico-legales. *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica* 2004; 11:56-72.
5. **Selzer A, Wray HW.** Quinidine syncope, paroxysmal ventricular fibrillations occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation* 1964; 30:17.
6. **Ruschena D, Mullen PE, Burgess P, Cordner SM, Barry-Walsh J, Drummer**

- OH, et al.** Sudden death in Psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1998; 172:331-6.
7. **Glassman AH, Bigger JTh.** Antipsychotic drugs: prolonged interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1774-1782.
8. **Agelink M, Majewski T, Wurthmann C, Luckas K, Ulrich H, Linka T, et al.** Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(1):8-13.
9. **Bouchard RH, Demers ME, Simoneau I, Alméras N, Villeneuve JB, Mottard JP, et al.** Atypical antipsychotic and cardiovascular risk in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharm* 2001; 21(1):110-111.
10. **Romero CE.** El síndrome metabólico. *Rev Med Urug* 2006; 22:108-121
11. **Roden DM.** Electrofisiology, Pacing and Arrhythmia. *Clin Cardiol* 1993; 16:683-686.
12. **Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Marksteiner J.** Second-Generation Antipsychotics: Is There Evidence for Sex Differences in Pharmacokinetic and Adverse Effect Profiles? *Drug Safety* 2006; 29(7):587-598.
13. **Welch R, Chue P.** Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 25:154-160.
14. **Yap YG, Camm J.** Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. *Br Med J* 2000; 320:1158-1159.
15. **Dessertenne F.** La tachycardia ventriculaire à deux foyers opposés variables. *Arch Mal Coeur* 1966; 59:263-272.
17. **Fowler NO, McCall D, Chou TC, Holmes JC, Hanenson IB.** *Am J Cardiol* 1976; 37(2):223-230.
18. **Flokhart DA, Drici M-D, Kerbusch T, Soukhova N, Richard E, Pearle Ph, et al.** Studies on the mechanism of a fatal clarithromycin-pimozide interaction in a patient with Tourette Syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(3):317-24.