

# Fórmulas para el QT corregido y consideraciones clínicas

Dr. Giuseppe Lanza Tarricone

Servicio de Cardiología. Instituto Médico “Dr. José Gregorio Hernández” – San José – Caracas

## RESUMEN

*La medición del intervalo QT y QT corregido es importante en el seguimiento de pacientes cardiopatas así como de aquellos que reciben medicamentos que de una u otra forma afectan dicho intervalo. Se revisan las fórmulas más conocidas para el cálculo del QT corregido y se estudia su aplicación clínica.*

*Palabras clave: QT. QT corregido. Repolarización ventricular. Fórmulas de QT corregido. Clínica y QT.*

## SUMMARY

*The measurement of the interval QT and corrected QT is important in the follow-up of cardiac patients as well as from those who receive medicines which of one or another form affect this interval. The most well-known formulas for the calculation of the corrected QT are reviewed and its clinical application are studied.*

*Key words: QT. QTc. Ventricular repolarization. QTc's formulas. Clinic and QT.*

## INTRODUCCIÓN

El intervalo QT representa, en el electrocardiograma (ECG), la duración total tanto de la fase de despolarización como la de repolarización. Es el intervalo JT (desde el punto J hasta el final de la onda T) el que determina la duración de la repolarización. La medición del intervalo QT es un índice marcador de arritmias ventriculares y es un estimador del efecto de diversas drogas para tratamientos cardíacos donde se afecta la repolarización ventricular.

El síndrome de QT largo (SQTL) es un desorden causado por el alargamiento de la fase de repolarización del potencial de acción ventricular. El ensanchamiento del QRS produce un alargamiento del intervalo QT.

Los pacientes que padecen un SQTL tienen tendencia a sufrir arritmias malignas, como la taquicardia ventricular (TV) y la llamada *torsades de pointes* (TdP) (1). La TdP es una taquicardia ventricular polimorfa, en la cual el complejo QRS va cambiando latido a latido. Esta arritmia tiene tendencia a desarrollar fibrilación ventricular (FV) (2).

## ETIOLOGÍA

El flujo rápido de iones positivos, sodio y calcio, hacia el interior de la célula miocárdica origina la despolarización normal. Cuando este flujo que va hacia el interior es sobrepasado por el flujo de potasio que va hacia el exterior, acontece la repolarización miocárdica (3). Los cambios en la permeabilidad de la membrana, el establecimiento y cese de corrientes iónicas durante el potencial de acción refleja la apertura y cierre de los canales iónicos que forman zonas de paso a través de la membrana. Las proteínas que regulan estos canales responden a los cambios de potencial de membrana. Se tienen las siguientes fases en el potencial de acción:

- a. Fase 0: se provocan cambios súbitos en la permeabilidad iónica, de forma que el sodio (predominantemente), cloro y calcio penetran en la célula mientras que el potasio inicia su salida.
- b. Fase 1: se caracteriza por ser la única donde ingresa a la célula un ión negativo, el cloro. Su duración es breve y sólo se observa adecuadamente en los potenciales de células que carecen de automatismo. Cierta cantidad de potasio sale de la célula.
- c. Fase 2: es también conocida como fase de repolarización lenta. En ella todavía persiste la entrada de iones sodio y se pone de manifiesto la entrada de calcio a través de otro tipo de canales

de flujo más lento, mientras que el potasio sale del interior celular. Hay una meseta.

- d. Fase 3: se caracteriza por la salida masiva de potasio al exterior, lo que genera un declive en el potencial de acción de forma paulatina, aumentando progresivamente también la permeabilidad de la membrana para el sodio.
- e. Fase 4: también conocida como “potencial de reposo” o fase diastólica eléctrica, se produce la salida del sodio y la penetración del potasio a través de un mecanismo activo conocido como “bomba de sodio-potasio” restableciéndose el equilibrio inicial, con lo cual el potencial de acción, alcanza su valor de reposo y se prepara para un nuevo evento. Las células automáticas, poseen un mecanismo por el cual van haciéndose progresivamente menos electro-negativas, hasta que si alcanzan el potencial umbral se dispara un nuevo potencial de acción. Esto se denomina despolarización diastólica espontánea.

La clasificación de los canales iónicos es compleja, para simplificar tenemos:

- a. activados por voltaje
- b. catiónicos no activados por voltaje
- c. activados por ligando
- d. rectificadores
- e. uniones GAP.

Muchas alteraciones del sistema nervioso, cardiovascular y endocrino están relacionados con la alteración de estos canales. Las corrientes de potasio distribuidas heterogéneamente influyen tempranamente después de la despolarización. El bloqueo de las mismas minimizan esa dispersión por lo que tienen implicaciones para la terapia antiarrítmica (4).

El SQTl se produce por factores genéticos y por factores adquiridos. El SQTl congénito es una enfermedad hereditaria de los canales iónicos causada por determinadas mutaciones de los genes que codifican las proteínas de los canales iónicos transmembrana de sodio o potasio. El mal funcionamiento de los canales iónicos con un flujo de potasio inadecuado hacia el exterior o un exceso de sodio hacia el interior de la célula miocárdica conduce a un exceso de iones positivos intracelulares. Este exceso de cargas positivas intracelulares alarga la repolarización ventricular, lo cual se traduce en una prolongación del intervalo QT y frecuentes

alteraciones de la onda T: alternancia eléctrica, bifásica, sinusoidal, melladura, base ancha, a veces puntiaguda, con inscripción lenta, de baja amplitud en su rama descendente y suele ser indistinguible de la onda U (complejo TU). La dispersión del QT que se encuentra en estos pacientes, es un predictor del riesgo de los eventos arrítmicos. La dispersión del QT mayor a 110 ms se asocia con taquicardia ventricular maligna. Prácticamente casi todos los SQTl congénito se deben a defectos en los canales de potasio debido a cambios en la estructura del canal o modificación de la cinética.

### SQTl CONGÉNITO

Los dos SQTl congénitos más conocidos son el síndrome de Jervell y Lange-Nielson (QT largo más sordera) y el síndrome de Romano Ward (QT largo aislado sin sordera). Ambos síndromes se relacionan con muerte súbita por FV o por TdP que degenera en FV. Se han identificado varios tipos de SQTl congénito. Estas mutaciones relentizan la inactivación de la corriente de despolarización del sodio hacia el interior de la célula y retardan la corriente de repolarización del potasio hacia el exterior. El resultado es un incremento de la despolarización y una dispersión de la repolarización (5,6). Veamos diferentes tipos de SQTl en el Cuadro 1 (7), donde se aprecia que el canal de potasio es el que presenta las mayores alteraciones. Se han identificado los cambios específicos de los genes que alteran el canal iónico.

El SQTl congénito es autosómico dominante pero se expresa con más frecuencia en mujeres (8). Generalmente se manifiesta antes de los 40 años, principalmente en la niñez y en la adolescencia. La edad de presentación de las primeras manifestaciones depende del genotipo familiar. La edad media del primer evento cardíaco (síncope o muerte súbita) es: SQTl1 a los 9 años, SQTl2 a los 12 años, SQTl3 a los 16 años y en este último el uso de beta-bloqueantes empeora el síndrome.

Los varones son menos propensos a desarrollar eventos cardíacos porque su intervalo QT es más corto que el de las mujeres, lo cual es más evidente a frecuencias cardíacas menores de 60 latidos por minuto. El riesgo de TdP y de muerte súbita es mayor a primeras horas de la mañana. La muerte súbita cardíaca se precipita por: ejercicio físico, falta de sueño, estímulos auditivos, estímulos simpáticos intensos que incluyen dolor, sufrimiento, enfado o sobresaltos.

## FÓRMULAS PARA EL QT

Cuadro 1  
Genes y anomalías del canal iónico

Tipo QT Largo	Gen	Anomalía canal iónico
LQT1	KVLQT1, en brazo corto del cromosoma 11 (11p15:5)	Potasio
LQT2	KCNH2 (HERG), en brazo largo del cromosoma 7 (7q35-36)	Potasio. Se producen canales que no funcionan
LQT3	SCN5A, en brazo corto del cromosoma 3 (3p21-24)	Sodio, subunidad $\alpha$ . Se incrementa la corriente de entrada. Se prolonga la repolarización
LQT4	Brazo largo cromosoma 4 (4q, 25-27)	Potasio. Existe defecto en el manejo de iones de calcio en los túmulos transversos de las membranas y en el intercambio sodio-calcio y sodio-potasio
LQT5	KCNE1, brazo largo del cromosoma 21 (21q22.1-22.2). Codifica la proteína IsK (o minK)	Potasio
LQT6	MIRP1, brazo largo del cromosoma 21 (21q22.1-22.2)	Potasio
LQT7	KCNJ2, cromosoma 17 (17q23:1-q24 :2)	Potasio
(Parálisis periódica cardiodisrítmica de Andersen)		
LQT8	CACNA1C, cromosoma 12 (12p15:3)	Calcio
(Síndrome de Timothy: QT largo con sindactilia)		
JLN1	KVLQT1, brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5);	Potasio
JLN2	KCNE1, brazo largo del cromosoma 21 (21q22.1-22.2).	Potasio

Los pacientes con SQTl congénito presentan ciertas características: síncope recurrente, fracaso en la terapia médica convencional, supervivencia a un paro cardíaco, sordera congénita, más frecuente en sexo femenino, bradicardia relativa, parentesco con un paciente sintomático y muerte súbita cardíaca en algún miembro de la familia a una edad temprana (9-11).

Pudiera pensarse que todos estos pacientes fallecen tempranamente, sin embargo, llama la atención de un paciente de 85 años que llega a la emergencia con traumatismo debido a pérdida de conocimiento, hematoma subdural por la caída, antecedentes de muerte súbita en la familia y pasó desapercibido el QT largo en diferentes oportunidades (12).

Cuando se estudia el síndrome de muerte súbita en

infantes, el prolongamiento del QT se exagera por alteraciones de la innervación simpática cardíaca (13). En aquellos pacientes que continúan con síncope y paro cardíaco se ha encontrado que la denervación simpática cardíaca izquierda es una buena alternativa (14,15) y de acuerdo a las circunstancias recurrir al desfibrilador implantable. Queda aún por aclarar los mecanismos subyacentes, sin embargo, hay evidencia que las hormonas sexuales modulan específicamente los canales iónicos e incrementan las respuestas de los receptores beta adrenérgicos (16). Es infrecuente observar anomalías en el sistema de conducción AV cardíaco, algunos estudios describen bloqueo infrahisiano inducido por estimulación auricular. Estudios histológicos han demostrado un daño disperso del sistema de conducción en algunos pacientes con SQTl, víctimas de muerte súbita,

presentan infiltración grasa y fibrosis en la región del nodo AV, en el haz de His, por cambios inflamatorios en el miocardio.

### SQTL ADQUIRIDO

Los factores que causan SQTL adquirido son: fármacos, alteraciones electrolíticas, bradicardia importante, abuso de cocaína, envenenamiento por órgano-fosforados, arsénico, hemorragia sub-aracnoidea, evento cerebrovascular agudo, encefalitis, traumatismocraneal, isquemia miocárdica, miocarditis, inanición, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, feocromocitoma, neuropatía autonómica y virus del SIDA (17-19). En el Cuadro 2 se mencionan causas por fármacos. Ciertos factores adquiridos que incluyen hipertrofia ventricular izquierda, isquemia miocárdica y fibrosis miocárdica facilitan la prolongación del QT inducido por fármacos. Por tanto los fármacos que prolongan el QT deberán usarse con precaución en pacientes de estas características (20).

### MEDICIÓN DEL INTERVALO QT

El intervalo QT se mide desde el principio de la onda Q hasta el final de la onda T. Se acepta que su valor normal sea menor a 440 ms (21). Otros autores establecen el límite superior del QTc en varones a 450 ms, mientras que en las mujeres se asume un valor normal del QTc hasta los 470 ms (22).

Pasos a seguir para la medición del intervalo QT:

1. Registrar el ECG en condiciones basales y en reposo, evitando el período posprandial.
2. Estar unos minutos de reposo antes de hacer el ECG, para permitir que el intervalo QT se adapte a la frecuencia cardíaca (tarda 1-3 minutos) (23).
3. El intervalo QT debe medirse:
  - a. De forma manual, preferiblemente usando las derivaciones de los miembros que muestran mejor el final de la onda T.
  - b. Desde el principio del complejo QRS hasta el final de la onda T, haciendo la medida en 3-5 latidos. La onda U posiblemente corresponda a la repolarización tardía de células del miocardio medio. La onda U debe incluirse en la medida, si es lo suficientemente ancha para estar unida a la onda T. Al realizar mediciones, se encuentra a menudo que el final de la onda T no es clara. En tales casos el final de la onda T debe ser determinada por extrapolación usando el método de la tangente (24).
4. La medición del intervalo QT debe ajustarse a

Cuadro 2

#### Causas de síndrome de QT largo y torsade de pointes

1. Alteraciones electrolíticas
  - 1.1. Hipopotasemia
  - 1.2. Hipomagnesemia
  - 1.3. Hipocalcemia
2. Drogas antiarrítmicas
  - 2.1. Bepridil
  - 2.2. Fentolamina
  - 2.3. Antiarrítmicos de clase IA: quinidina, procaïnamida, disopiramida
  - 2.4. Antiarrítmicos de clase IC: flecainida
  - 2.5. Antiarrítmicos de clase III: sotalol, ibutilide, azimilide, dofetilide, amiodarona
3. Interacción de drogas
  - 3.1. Antihistamínicos como terfenadina o astemizol conjuntamente con antiarrítmicos de clase IA, IC o III
  - 3.2. Astemizol y terfenadina a altas dosis usados conjuntamente con antifúngicos azólicos.
4. Antibióticos: eritromicina, claritromicina, grepafloxacin, moxifloxacino, pentamidina, amantadina, cloroquina, trimetropim-sulfametoxazol
5. Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol
6. Antihistamínicos: terfenadina, astemizol
7. Antimigrañosos (improbable): sumatriptan, zolmitriptan
8. Cisaprida, probucol, kentanserín, tacrolidus
9. Anticonvulsivantes: felbamato
10. Antipsicóticos: haloperidol, tioridacina, pimozida, ziprasidona, clorpromacina, olanzapina, risperidona
11. Antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos: amitriptilina, desipramina, imipramina, setralina, venlafaxina

la frecuencia cardíaca, lo que se llama intervalo QTc. Esta corrección sirve para independizarlo de la frecuencia cardíaca de cada individuo y transformarlo en una medida de la actividad eléctrica comparable entre pacientes sanos y enfermos.

5. La mejor forma de determinar el QTc aún no ha sido lograda porque los estudios realizados no son prospectivos (25). Algunos autores aseguran que la fórmula de Framingham es el modo más idóneo desde el punto de vista epidemiológico, basada en datos empíricos obtenidos de grandes muestras poblacionales.
6. Evitar medir el intervalo QT en los ciclos cardíacos con gran variación en el intervalo sinusal o en los precedidos por arritmias.
7. Puede hacerse una prueba de esfuerzo para despistar una prolongación acentuada del QT

durante la fase de recuperación (23).

8. La medida del intervalo QT es particularmente cambiante si el paciente está en fibrilación auricular, porque el intervalo QT varía de latido a latido dependiendo de los diferentes intervalos RR.
9. El QTc se alarga con la edad, es más largo en mujeres adultas que en varones adultos y el QTc más largo lo hallamos poco después del despertar (26,27).

### OTRAS CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Cuando encontramos una prolongación del intervalo QT tras un síncope o una muerte súbita inexplicable en personas jóvenes, el diagnóstico de SQTL es altamente probable y deberemos obtener un ECG de todos los familiares de primer grado del paciente para determinar si hay más afectados.

La onda T se puede ver más alta, ancha y aberrante; puede mostrarse con una muesca, bífida, o de apariencia alternante. La onda T alternante es un rasgo diagnóstico del SQTL que refleja un aumento de la inestabilidad eléctrica durante la repolarización. Los diferentes genotipos del SQTL pueden mostrar fenotipos electrocardiográficos diferentes (28). Las anomalías en la onda T y en la onda U se deben a una exagerada estimulación simpática (29).

### TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SQTL ASINTOMÁTICOS

Con el uso de bloqueantes adrenérgicos, la dosis a utilizar debe ser la mínima posible para conseguir una frecuencia cardíaca  $\leq 130$  latidos por minuto durante la prueba de esfuerzo. Se recomienda tratar a todos los pacientes asintomáticos menores de 40 años desde el momento del diagnóstico porque no se puede predecir cuando el paciente va a pasar a ser sintomático (30). El 30 % -40 % de las muertes súbitas ocurren en el primer episodio y ocurren en la niñez, no pudiéndose excluir en etapa adulta. Algunos investigadores han recomendado tratar a pacientes asintomáticos si tienen riesgo elevado: sordera congénita, QTc > 600 ms, onda T alternante, neonatos o bebés, hermanos de afectados que han sufrido una muerte repentina o si la familia desea tratamiento (31,32). En el Cuadro 3 se podrán apreciar algunos criterios diagnósticos en base a la sumatoria de un puntaje asociado (33,34).

### FÓRMULAS PARA CALCULAR EL QTc

El primer modelo matemático que describe la relación entre el intervalo QT y el ritmo cardíaco

Cuadro 3

Criterios diagnósticos de SQTL  
Características por puntos

Historia clínica*	
Síncope:	
– Con estrés	2
– Sin estrés	1
Sordera congénita	0,5
Historia familiar**	
- Familiares con SQTL diagnosticado	1
- Muerte súbita cardíaca inexplicable en un familiar directo < 30 años	0,5
Hallazgos electrocardiográficos***	
QT:	
– $\geq 480$ ms	3
– 460-470 ms	2
– 450 ms (en varones)	1
– TdP	2
– Onda T alternante	1
– Marcada onda T en tres derivaciones	1
– Baja frecuencia cardíaca pTTTara su edad (< 2° percentil)	0,5

1 punto = baja probabilidad; 2-3 puntos = probabilidad intermedia;  $\geq 4$  puntos = alta probabilidad. La TdP y el síncope son mutuamente excluyentes.

El miembro de familia sano no se puede contar más de dos veces.

En ausencia de medicaciones o enfermedades que puedan causar estas alteraciones electrocardiográficas.

fue publicado en 1920 por Bazett (35) y Fridericia (36). La relación entre el intervalo RR y el QT es curvilínea. Hay diversidad de formas matemáticas que modelan la relación entre el intervalo QT y el RR. Existen modelos de tipo parabólico, polinomio, lineal, hiperbólico, exponencial, formas de tablas y nomogramas. Tenemos:

- a) Lineal:  $QTc = QT + x (1 - RR)$
- b) Hiperbólico:  $QTc = QT + x (1/RR - 1)$
- c) Parabólico:  $QTc = QT/RR^x$
- d) Logarítmico:  $QTc = QT - x \ln(RR)$
- e) Logarítmico modificado:  $QTc = \ln(\exp(QT) + x (1 - RR))$
- f) Exponencial:  $QTc = QT + x (e^{-RR} - 1/e)$
- g) Arco-tangente:  $QTc = QT + x (\arctg(1.0) - \arctg(RR))$
- h) Arco-coseno hiperbólico:  $QTc = QT + x (\ln(2+3^{0.5}) - \operatorname{arccosh}(RR+1))$

donde: "ln" es logaritmo neperiano

"exp" es la función exponencial en base al número  $e = 2,718...$

Para optimizar cada fórmula se debe encontrar el parámetro "x" resolviendo la ecuación de relación  $r(RR, QTc(x)) = 0$

A partir de dichos modelos se derivaron diferentes fórmulas: Bazett 1920, Fridericia 1920, Mayeda 1934, Adams 1936, Larsen y Skulason 1941, Ashman 1942, Schlamowitz 1946, Ljung 1949, Simonson 1962, Boudolas 1981, Rickards 1981, Hodges 1983, Kawataki 1984, Sarma 1984, Kovacs 1985, Van de Water 1989, Lecocq 1989, Rautaharju 1990, Todt 1992, Sagie (Framingham) 1992, Arrowood 1993, Yoshinaga 1993, Wohlfart 1994, Klingfield 1995, Hodges 1997, Matsunaga 1997.

A continuación algunas fórmulas para el cálculo del QTc:

1. Bazett:  $QTc = QT / (RR)^{0.5}$
2. Fridericia:  $QTc = QT / (RR)^{0.33}$
3. Framingham:  $QTc = QT + 0,154(1 - RR)$ . (37).
4. Hodges:  $QTc = QT + 1,75 (FC - 60)$ ;  
FC = frecuencia cardíaca (38)
5. Sarma: establece 4 tipos:
  - 5.1)  $QTc = QT - B1 \text{Exp}(-k1 \cdot RR)$
  - 5.2)  $QTc = QT [1 - \text{Exp}(-k2 \cdot RR)]$
  - 5.3)  $QTc = QT (RR)^{0.5} + B3$
  - 5.4)  $QTc = QT (RR)^{0.5}$ ,

Donde B y k son parámetros de regresión. Exp se refiere a la función exponencial con base e = 2,718...

La fórmula 5.4) es mejor que la de Bazett (39)

6. Ecuación de fuerza:  $QTc = 453,65 \times RR^{1/3.02}$   
( $R^2 = 0,41$ ). (40)
7. Van de Water:  $QTc = QT - 0,087 (RR - 1000)$  (41)
8. Matsunaga:  $QTc = \log(600) QT / (\log RR)$ , (42)
9. Kawataki:  $QTc = QT/RR^{0.25}$
10. Mayeda  $QTc = QT/RR^{0.604}$
11. Larsen y Skulason:  $QTc = QT + 0,125 (1 - RR)$
12. Schlamowitz  $QTc = QT + 0,205 (1 - RR)$
13. Wohlfart:  $QTc = QT + 1,23 (FC - 60)$ ;  
FC = frecuencia cardíaca
14. Boudolas:  $QTc = QT + 2,0 (FC - 60)$
15. Sagie:  $QTc = QT + 0.154 (1 - RR)$  (37)

$$16. \text{Malik } QTc = QT/RR^{0.371} \quad (43)$$

$$17. \text{Lecocq: } QTc = QT/RR^{0.314}$$

### **CORRECCIÓN DEL INTERVALO QT DURANTE EL BLOQUEO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y CAMBIOS POSTURALES**

En este estudio se mide el intervalo QT cuando se bloquea el sistema nervioso autónomo combinando con posiciones posturales (supino y parado). El bloqueo nervioso simpático y parasimpático se hizo con propanolol y atropina. Se conoce que la combinación (postura parado + atropina) es una actividad puramente del sistema nervioso simpático, mientras que la combinación (postura supino + propanolol) es actividad pura del sistema nervioso parasimpático (44). La corrección individual utiliza un valor de parámetro optimizado para cada sujeto, utilizando un modelo de correlación. La corrección individual no muestra correlación entre el QTc con respecto al intervalo RR durante un rango que va desde los 500 ms hasta los 1200 ms del intervalo RR. Se adapta a cada variación del RR y es poco probable que corrija erróneamente al intervalo QT. La fórmula de Bazett mostró limitaciones pues no pudo registrar cambios de ningún tipo. Por su parte la corrección de Hodges (para supino y parado), mostró incrementos y decrementos del QTc para el suministro de atropina y propanolol respectivamente. La corrección individual se adaptaría mejor a los cambios dinámicos del RR y que inevitablemente afectan a la hora de corregir el intervalo QT adecuadamente (45).

### **MEDICIÓN DEL INTERVALO QT DURANTE EL EJERCICIO EN NIÑOS SANOS**

Según sus autores la aplicación de la fórmula de Fridericia o Framingham para la determinación del QTc al minuto después del máximo ejercicio puede probar que es superior en establecer el SQTl cuando se compara con las fórmulas de Bazett y Hodges (46). En estos pacientes la frecuencia cardíaca (FC) máxima (latidos/minuto) se calculó con la fórmula:  $FC = 205 - (0,5 \times \text{edad en años})$ .

### **INTERVALO QT EN INFANTES SANOS DURANTE EL SUEÑO**

Los niños fueron sometidos 8 horas diarias con polisomnografía. La relación RR-QT es curvilínea con una ligera deformación. Como en jóvenes existe alta FC, las fórmulas de Hodges y Bazett sobrecorrijen el QTc y las fórmulas de Framingham y Fridericia las infraestiman. Sin embargo, la de Hodges tiene la mejor aproximación con la etapa del sueño (47).

### EL INTERVALO QT EN ADULTOS SANOS DE MEDIANA EDAD

Se estudiaron 210 adultos sanos turcos entre 35 y 60 años. El método del nomograma para la corrección del intervalo QT es más preciso que los otros tres métodos: Bazett, Fridericia y Framingham. Con frecuencias cardíacas entre 60 y 100 latidos/minutos, la ecuación de regresión lineal es  $QT = 237 + 0.158 \times RR$  ( $P < 0,001$ ) (48). Cuando se utiliza un Holter de 24 horas en sujetos sanos no se encuentra diferencia significativa entre los valores del QTc entre diferentes fórmulas (49).

### MEDICIÓN DEL QTc DESPUÉS DEL INFARTO DEL MIOCARDIO

Se experimentaron con perros adecuadamente preparados. Se trató de detectar repolarización no homogénea 5 a 7 días después de una oclusión temporal de la arteria descendente anterior. Se compararon aquellos perros que exhibían una diferencia de menos de 5 ms en la duración del QRS en respuesta al infarto del miocardio. La fórmula  $QTc = QT - 0.1(RR - 1000)$ , en oposición a la de Bazett, fue significativamente más prolongada después de la oclusión contribuyendo a la detección de repolarización no homogénea (50).

### EL INTERVALO QT EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

Se compararon perros con y sin enfermedad cardíaca del tipo insuficiencia cardíaca. La FC estaba en un nivel más alto en aquellos con enfermedad cardíaca, sin embargo, el QT era similar en ambos grupos. Se calculó el QTc con la fórmula de Bazett y la de Fridericia. De acuerdo a la clasificación de la New York Heart Association la FC se incrementa al aumentar la clase funcional. El QTc con ambas fórmulas mostró que estaba prolongado con la progresión de la enfermedad cardíaca. Sabemos que la de Bazett sobreestima el valor con altas frecuencias. La fórmula de Fridericia es afectada sólo ligeramente con el aumento de la FC, sugiriendo que el aumento en el valor de QTc por esta última fórmula puede ser un parámetro de evaluación del grado de la enfermedad cardíaca (51).

### INFLUENCIA DE MEDICAMENTOS EN EL QT

Demostrar el grado de seguridad de un medicamento no es fácil. En este estudio (52) utilizaron placebo, ebastina y terfenadina (antihistamínicos no sedantes). Para el cálculo del QTc utilizaron: 20 fórmulas publicadas, fórmula optimizada por un modelo

de regresión en toda la línea de datos y fórmula de corrección individual para cada individuo. Las fórmulas publicadas mostraron QTc prolongado con terfenadina y con ebastina, sin embargo, los resultados fueron inconsistentes. Además son inadecuadas cuando la droga produce cambio de la FC.

Las fórmulas de Bazett y Lecocq, con ebastina, encuentran incremento y decremento del QTc respectivamente. El  $QTc = QT/RR^{0.314}$  para todo el grupo resultó menos sensible que la fórmula individualizada  $QTc = QT/RR^a$  con "a" entre 0,161 y 0,417 de acuerdo al cálculo individual. Sin embargo, la imprecisión de las mediciones y la variabilidad natural de las mismas pueden no apreciar una diferencia de 4 a 5 ms en ausencia de tratamiento. Otros autores recomiendan la de Fridericia sobre la de Bazett (53).

### INTERVALO QT EN PACIENTES QUE INGRESAN A UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Se evaluaron pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (54) entre enero de 1997 y julio de 2004 que desarrollaron SQT. Se consideró SQT un QT largo para la FC o un QT corregido (QTc)  $> 0,45$  segundos en hombres o  $> 0,46$  segundos en mujeres.

Se incluyeron 88 pacientes (48 mujeres y 40 hombres con edad media de  $55,8 \pm 19,8$  años). El principal motivo de ingreso fue la intoxicación medicamentosa. La etiología se asoció a fármacos en 61,4%, siendo los más frecuentemente asociados: psicotrópicos 75,9%, antiarrítmicos 40,7%, antimicrobianos 7,4% y otros 11,1%. El 50% de los pacientes mostró alguna arritmia, siendo la TV la más frecuente en el 59,1%, seguida de TdP en 34,1%. Los antidepresivos son los más frecuentemente relacionados con SQT. Los pacientes con TV en un 73,9% mostraban QT alargado en el ECG de ingreso, mientras que 26,1% lo desarrollaron durante su estancia en la UCI.

Respecto a la etiología se observó asociación a fármaco en el 61,4 %, a cardiopatía isquémica en 21,6 %. De los 54 pacientes con SQT asociado a fármacos, 34 eran mujeres y 20 hombres. En 38,8 % se observó empleo de varios fármacos. Los fármacos relacionados con la aparición del SQT fueron los siguientes: psicotrópicos 75,9 % (antidepresivos tricíclicos 18, otros antidepresivos 8, neurolepticos 9, carbamazepina 4 y litio 2), antiarrítmicos en 22 ocasiones (40,7 %) (amiodarona 11, asociación de antiarrítmicos en 8, flecainida 1, propafenona 1 y procainamida 1), antimicrobianos en 4 casos (7,4 %)

(ciprofloxacino 1, claritromicina 1, trimetropim-sulfametoxazol 1 y cloroquina 1), y otros agentes en 6 casos (11 %) (metadona 2, cocaína 1, insecticidas organofosforados 1, indapamida 1 y amiloride 1).

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

Entre las arritmias detectadas, la más frecuente fue la TV (59,1 %), seguida de la TdP (34,1 %), siendo esta última significativamente más frecuente en mujeres (12 de los 15 casos). En 22 casos se observó más de una arritmia, siendo la asociación más frecuente la TV más TdP en 12 ocasiones (27,3 %). De los 15 casos que presentaron TdP, en 12 se observó asociación a fármacos, siendo los antiarrítmicos los causantes más frecuentes (8 casos), seguidos de psicofármacos, en 5 ocasiones y antibióticos en 2. Durante el ingreso en UCI fallecieron 6 pacientes (6,8 %), 5 de ellos presentaron TdP, 2 FV, y todos ellos más de una arritmia. El 33 % de los casos de TdP fallecieron.

Asimismo, las drogas pueden tener metabolitos con capacidad proarrítmica, de modo que en ocasiones, las concentraciones pico plasmáticas no se corresponden con mayor generación de TdP, aunque sí se ha observado mayor frecuencia cuando se asocian dos o más fármacos que prolonguen el QT, como ocurre en la asociación de azoles y macrólidos (55-57).

#### INTERVALO QT EN PACIENTE CON CIRROSIS

El prolongamiento del QT es una alteración frecuente en cirrosis hepática.

Se utilizó una nueva fórmula (58)  $QT = 453,65 \times RR^{1/3,02}$ , y se comparó con las conocidas: Bazett, Fridericia, Framingham, and Hodges. El análisis demostró que la fórmula de Bazett debe ser evitada porque aún mantiene la dependencia de la FC, dando falsos valores. En su lugar se recomienda la fórmula propuesta o la de Fridericia.

#### EL INTERVALO QT EN DIABETES MELLITUS

El prolongamiento del QT ha demostrado ser un factor de riesgo de muerte cardíaca en la diabetes mellitus tipo I como en la II (59). La inestabilidad eléctrica ventricular se manifiesta como anomalías del QT. Es más frecuente en aquellos pacientes con neuropatía autonómica. El prolongamiento del QT se observa en el 16 % de diabéticos tipo I y en el 26 % del tipo II. Aquellos pacientes que tienen mayores anomalías del QT tienden a tener mayor edad, hipertensión arterial y mayores complicaciones

cardiovasculares. Se constituye en un marcador independiente de enfermedad cardíaca así como de muerte súbita. Puede igualmente ser un predictor de neuropatía autonómica. La hiperglicemia incontrolada contribuye a un mayor alargamiento del QT.

#### RELACIÓN ENTRE EL QRS Y EL QT EN LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD CARDÍACA CORONARIA

El QTc prolongado es un factor de alto riesgo de mortalidad en aquellos pacientes con enfermedad coronaria así como en personas aparentemente sanas (60 – 63). En presencia de valores incrementados de la duración del QRS (QRSd) se produce un incremento en el intervalo QT. Muchas veces los clínicos no toman en cuenta el QT cuando existe bloqueo de ramas o alteración en la conducción ventricular cuando el QRSd  $\geq 120$  ms. En estas circunstancias el intervalo JT es más apropiado como medida de repolarización ventricular que el QT (64). Según algunos investigadores el JT es independiente del QRSd y representa un mejor índice de la repolarización ventricular (65).

En los estudios anteriores el QTc fue determinado con la fórmula de Bazett. Un QRS adecuado (en este estudio) fue definido cuando el QRSd  $< 120$  ms y se consideró prolongado cuando el QRSd  $\geq 120$  ms. El intervalo JT corregido (JTc) se definió como el resultado de QTc – QRSd. Los hombres pero no las mujeres con QRS ancho tienen mayor prevalencia de diabetes. El QTc tiene una moderada correlación con el QRSd en la conducción normal tanto en hombres como en mujeres. El JTc tiene una pequeña correlación negativa con el QRSd.

En aquellos participantes con QRS ancho el QTc se correlaciona fuertemente con el QRSd, mientras que el JTc lo hace moderadamente. En el seguimiento de 13 años de estos participantes se encontró que en hombres con QRSd normal se asoció pobremente con enfermedad coronaria (EC), mientras que el JTc fue menos predictivo. Para hombres con QRSd ancho el QTc no mostró asociación con eventos coronarios mientras que el JTc sí lo hizo. En mujeres con QRSd normal se asoció positivamente con EC y el JTc lo hizo pobremente. En mujeres con QRSd ancho ni el QTc ni el JTc fueron predictores independientes.

En pacientes con cardiomiopatía dilatada que murieron súbitamente presentaban un JTc significativamente más prolongado que los pacientes que fallecieron por insuficiencia cardíaca (66). En aquellos pacientes con Wolf-Parkinson-White

sometidos a procedimientos de ablación encontraron que el QRS y el QTc se acortaron después de la ablación, en cambio el JTc no sufrió ningún cambio, lo que sugiere que es una medida independiente de la repolarización (67).

### PROLONGACIÓN DEL QT DURANTE EL SUEÑO EN SUJETOS SANOS

El sueño tiene un impacto en la arritmogénesis y es un hecho bien conocido, donde el sistema nervioso autónomo juega un papel preponderante (68,69), así como las mujeres tienden a tener en reposo una FC más rápida y un QT más largo. El estudio fue hecho en sujetos sanos y mujeres premenopáusicas. Utilizaron diferentes fórmulas de corrección del QT: Bazett, Fridericia, Malik, Sagie y logarítmica.

En los hombres el intervalo RR, la variabilidad RR, y el QT absoluto se incrementan, mientras que el QTc permanece estable desde la vigilia hacia todas las etapas del sueño. La frecuencia respiratoria decrece. En las mujeres el RR se incrementa sólo durante el sueño no-REM y es idéntico tanto en vigilia como en el sueño REM. La variabilidad RR es estable tanto en vigilia como en las diferentes etapas del sueño. El QT se incrementa durante el no-REM. Hay respuesta paradójica del QT en el sueño REM y se incrementa el QTc. La frecuencia respiratoria se incrementa durante REM.

Estos hallazgos sugieren una dominancia del parasimpático en el control del nodo sinusal tanto en el sueño REM como no-REM en los hombres. En cambio, en las mujeres se produce una dominancia del simpático sobre el nodo sinusal durante el REM. Los resultados son similares con todas las fórmulas utilizadas.

### REFERENCIAS

1. Towbin JA, Vatta M. Molecular biology and the prolonged QT syndromes. *Am J Med.* 2001;110:385-398.
2. Delbridge TR, Yealy DM. Wide complex tachycardia. *Emerg Med Clin North Am.* 1995;13:903-924.
3. Muñoz J. Síndrome de QT largo y torsade de pointes. *Emergencias.* 2004;16:85-92.
4. Viswanathan P, Yoram R. Cellular arrhythmogenic effects of congenital and acquired long-QT syndrome in the heterogeneous myocardium. *Circulation.* 2000;101:1192.
5. Tristani-Firouzi M, Chen J, Mitcheson JS, Sanguinetti MC. Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med.* 2001;110:50-59.
6. Grant AO. Molecular biology of sodium channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med.* 2001;110:296-305.
7. Maron BJ, Moller JH, Seidman CE, Vincent GM, Dietz HC, Moss AJ, et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases. *Circulation.* 1998;98:1460-1471.
8. Khan IA. Twelve-lead electrocardiogram of torsades de pointes. *Tex Heart Inst J.* 2001;28:69.
9. Moss AJ, Robinson JL, Gessman L, Gillespie R, Zareba W, Schwartz PJ, et al. Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome. *Am J Cardiol.* 1999;84:876-879.
10. Wilde AA, Jongbloed RJE, Doevendans PA, Duren DR, Haver RN, Van Langen IM, et al. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiates HERG-related (LQT2) patients from KVLQT1-related patient. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:327-332.
11. Schwartz PJ, Prior SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103:89-95.
12. Khalameizer V, Pancheva N, Reizin L, Ovsyshcher E. "Benign" course and malignant clinical presentations of congenital long QT syndrome. *Europace.* 2005;7:50-53.
13. Schwartz P, Stramba M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, et al. Prolongation of the qt interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:1709-1714.
14. Wang L. Congenital long QT syndrome: 50 years of electrophysiological research from cell to bedside. *Acta Cardiol.* 2003;58(2):133-138.
15. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS, Trazzi R, Ruberti U. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation.* 1991;84:503-511.
16. Ojciech W, Areba Z, Arthur D, Moss A, Schwartz P, Vincent M, et al. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 1998;339:960-965.
17. Fung AY, Kerr CR, Maybee TK. QT prolongation and torsades de pointes: The sole manifestation of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 1985;7:63-66.
18. Isner JM, Sours HE, Paris AL, Ferrans VJ, Roberts WC. Sudden unexplained cardiac death in avid dieters using the liquid-protein-modified-fast diet: Observations in

- 17 patients and the role of the prolonged QT interval. *Circulation*. 1979;60:1401-1412.
19. Kocheril AG, Bokhari SA, Batsford WP, Sinusas AJ. Long QTc and torsades de pointes in human immunodeficiency virus disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:2810-2816.
  20. Tomaselli GF, Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res*. 1999;42:270-283.
  21. Khan IA. Long QT syndrome: Diagnosis and management. *Am Heart J*. 2002;143:7-14.
  22. Rautahazju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol*. 1992;8:690-695.
  23. Tolvonen L. More light on QT interval measurement. *Heart*. 2002;87:193-194.
  24. Pallavi L, Vaishali P, Yash L. Issues in QT interval measurement. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2004;4(4):156-161.
  25. Anderson ME, Al-Khatib SM, Roden DM, Califf RM. Cardiac repolarization: Current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. *Am Heart J*. 2002;144:769-781.
  26. Molnar J, Zhang F, Weis J, Ehlert FA, Rosenthal JE. Diurnal pattern of QTc interval: How long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:76-83.
  27. Khan IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *Am J Med*. 2002;112:58-66.
  28. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval: A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation*. 1994;89:1681-1689.
  29. Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T wave: Clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long QT syndrome. *Am Heart J*. 1975;89:45-50.
  30. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 1992;327:846-852.
  31. Garson A, Dick M, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, et al. The long QT syndrome in children: An international study of 287 patients. *Circulation*. 1993;87:1866-1872.
  32. Hashiba K, Mitsuoka T, Mori M, Kiya F. The QT prolongation syndrome: Long-term follow-up study of 13 families with Romano-Ward syndrome. *Heart Vessels*. 1987;2(Suppl):47-55.
  33. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: Progress and questions. *Am Heart J*. 1985;109:399-411.
  34. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation*. 1993;88:782-784.
  35. Bazett JC. An analysis of time relation of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-367.
  36. Fridericia LS. Die Systolendauer in Elektrokardiogram bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand* 1920;53:469-486.
  37. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1992;70:797-801.
  38. Hodges M, Salerno D. Bazett's QT correction reviewed: Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol*. 2003;1:694-698.
  39. Sarma JS, Sarma RJ, Bilitch M, Katz D, Song SL. An exponential formula for heart rate dependence of QT interval during exercise and cardiac pacing in humans: Reevaluation of Bazett's formula. *Am J Cardiol*. 1984;54:103-108.
  40. Zambruni A, Di Micoli A, Lubisco A, Domenicali M, Trevisani F, Bernardi M. QT interval correction in patients with cirrhosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:77-82.
  41. Van de Water A, Verheyen J, Xhonneux R, Reneman RS. An improved method to correct the QT interval of the electrocardiogram for changes in heart rate. *J Pharmacological Methods*. 1989;22:207-217.
  42. Matsunaga T, Mitsui T, Harada T, Inokuma M, Murano H, Shibutani Y. QT corrected for heart rate and relation between QT and RR intervals in beagle dogs. *J Pharmacological Toxicological Methods*. 1997;38:201-209.
  43. Malik M, Färbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: Implications for heart rate correction on the QT interval. *Heart*. 2002;87:220-228.
  44. Saul J, Berger R, Albrecht P, Stein S, MH C, RJ C. Transfer function analysis of the circulation: Unique insights into cardiovascular regulation. *Heart Circ Physiol*. 1991;30:H1231-H1245.
  45. Llamedo M, Soria L, Arini PD, Risk MR, Laguna P. Evaluación de la corrección del intervalo QT durante bloqueo del sistema nervioso autónomo y cambios posturales. XV Congreso Argentino de Bioingeniería 21-23 de septiembre de 2005, Paraná, ER, Argentina, En CD de Trabajos Completos. ISBN 950-698-155-

## FÓRMULAS PARA EL QT

- 8.
46. Benatar A, Decraene T. QT interval in exercise ECGs from healthy children Comparison of formulae for heart rate correction. *Heart*. 2001;86:199-202.
47. Benatar A, Ramet J, Decraene T, Vandenas Y. QT interval in normal infants during sleep with concurrent evaluation of QT correction formulae. *Med Sci Monit*. 2002;8:CR351-CR356.
48. Dogan A, Tunc E, Varol E, Ozaydin M, Ozturk M. Comparison of the four formulas of adjusting QT interval for the heart rate in the middle-aged healthy Turkish men. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10:134-141.
49. Molnar J, Weiss J, Zhang F, Rosenthal JE. Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour Holter recordings. *Am J Cardiol*. 1996;15:78:920-926.
50. Todt H, Krumpal G, Krejcy K, Roberger J. Mode of QT correction for heart rate: Implications for the detection of inhomogeneous repolarization after myocardial infarction. *Am Heart J*. 1992;124:602-609.
51. Koyama H, Yoshii H, Yabu H, Kumada H, Fukuda K, Mitani S, et al. Evaluation of QT interval prolongation in dogs with heart failure. *J Vet Med Sci*. 2004;66:1107-1111.
52. Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:411-420.
53. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: Techniques and limitations. *Am J Cardiol*. 1993;72:17B-22B.
54. Ridruejo R, Zalba B, Civeira E, Montes N, Munárriz J. Síndrome de QT largo adquirido en pacientes ingresados en UCI. *Medicina Intensiva* 2005;29:379-383.
55. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38:41-57.
56. Renwick AG. The metabolism of antihistamines and drug interactions: The role of cytochrome P450 enzymes. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:116-124.
57. Shah RR. The significance of QT interval in drug development. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54:188-202.
58. Zambruni A, Di Micoli A, Lubisco A, Domenicali M, Trevisani F, Bernardi M. QT interval correction in patients with cirrhosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:77-82.
59. Porwal V, Raman PG. Review QT interval in diabetes mellitus. *Int J Diab Dev Countries*. 2005;25:25-46.
60. Crow R, Hannan P, Folsom A. Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex. The ARIC study with 13 years of follow-up. *Circulation*. 2003;108:1985-1989.
61. Peters RW, Byington RP, Barker A, Yusuf S. For the BHAT study group. Prognostic value of prolonged ventricular repolarization following myocardial infarction: The BHAT experience. *J Epidemiol*. 1990;43:167-172.
62. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, Green C, Natale A. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation*. 1996; 94: 2424-2428.
63. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men: The Zutphen Study. *Circulation*. 1994;90:779-785.
64. Spodick DH. Reduction of QT - interval imprecision and variance by measuring the JT interval. *Am J Cardiol*. 1992;70:628-629.
65. Das G. QT interval and repolarization time in patients with intraventricular conduction delay. *J Electrocardiol*. 1990;23:49-52.
66. Pelliccia F, Critelli G, Cianfrocca C, Nigri A, Reale A. Electrocardiographic correlates with left ventricular morphology in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1991;68:642-647.
67. Salim MA, Case CL, Gillette PC. The JT interval as a depolarization independent measure of repolarization: Lessons from catheter ablation of the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18:2158-2162.
68. Lavery CE, Mittleman MA, Cohen MC, Muller JE, Verrier RL. Nonuniform nighttime distribution of acute cardiac events: A possible effect of sleep states. *Circulation*. 1997;96:3321-3327.
69. Lanfranchi P, Shamsuzzaman A, Ackerman M, Kara T, Jurak P, Robert Wolk R, et al. Sex selective QT prolongation during rapid eye movement sleep. *Circulation*. 2002;106:1488-1492.