

11241



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA, DEPARTAMENTO DE
PSICOLOGÍA MÉDICA, PSIQUIATRÍA Y SALUD
MENTAL**

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

CAMBIOS EN EL INTERVALO Q-T DE EL
ELECTROCARDIOGRAMA CAUSADOS POR EL USO DE
ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS Y ATÍPICOS.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

Psiquiatría

presenta:

Dra. María Vannesa Muñoz Jove.

ASESORES:

Dr. Carlos Serrano Gómez

Dr. Carlos Berlanga

México D.F.

Septiembre, 2004

GRUPO DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
DEPTO. DE PSICOLOGÍA MÉDICA
PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Vc. Bc.

DR. ALEJANDRO DÍAZ MARTÍNEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

| | Páginas |
|-----------------------------|---------|
| Introducción..... | 1 |
| Intervalo QT..... | 8 |
| Hipótesis..... | 12 |
| Objetivo..... | 12 |
| Metodología..... | 12 |
| Criterios de Inclusión..... | 12 |
| Criterios de Exclusión..... | 13 |
| Análisis estadístico..... | 13 |
| Resultados..... | 13 |
| Gráfica 1..... | 13 |
| Tabla 1..... | 14 |
| Gráfica 2..... | 14 |
| Tabla 2..... | 15 |
| Gráfica 3..... | 15 |
| Tabla 3..... | 16 |
| Conclusiones..... | 17 |
| Bibliografía..... | 19 |

CAMBIOS EN EL INTERVALO Q-T DEL ELECTROCARDIOGRAMA CAUSADOS POR EL USO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS Y ATÍPICOS.

INTRODUCCIÓN.-

Estudios en población general concluyen que la prolongación del intervalo QTc se asocia con un aumento de riesgo de muerte cardíaca. Además se ha observado un índice elevado de muerte súbita en pacientes con patología psiquiátrica que reciben tratamiento con antipsicóticos.

El efecto de prolongación del intervalo QTc ocurre con mayor frecuencia en pacientes que presentan algún tipo de cardiopatía, se asocia a taquicardia ventricular incluido el tipo Torsades de Pointes. Cuando esta última ocurre el paciente suele presentar mareo, palpitaciones, sensación de inestabilidad, presíncope y síncope debido a que la arritmia provoca un estado de bajo gasto cardíaco. Aún cuando puede autolimitarse también puede degenerar en fibrilación ventricular con muerte súbita cardíaca si el paciente no recibe soporte cardiopulmonar inmediato y cardioversión subsecuente.(1).

Para que ocurra muerte súbita, es necesario un detonante que actúe sobre un sustrato para causar inestabilidad eléctrica y arritmias letales. Dentro de los detonantes conocidos, podemos nombrar a las alteraciones hidroelectrolíticas como la hipokalemia y la hipomagnesemia principalmente; estrés o fármacos con potencial arritmogénico. Los sustratos sobre los que actúan dichas condiciones pueden ser aterosclerosis, hipertrofia miocárdica e isquemia.

Factores que prolongan el intervalo QT (2)

- Síndromes congénitos
- Edad avanzada
- Sexo femenino
- Comidas
- Sueño
- Fármacos
- Obesidad o aumento de peso
- Alcoholismo
- Alteraciones hidroelectrolíticas
- Hipoglicemia/Diabetes Mellitus.
- Isquemia o Infarto al miocardio
- Cardiomiopatías
- Hipertensión arterial sistémica
- Hipotiroidismo, insuficiencia pituitaria.
- EVC, hemorragia subaracnoidea, TEC, infecciones de SNC, neoplasias.
- Cirrosis

Ruschena et al (3) encontraron que los factores de riesgo para muerte súbita relacionados a enfermedades cardiovasculares son prevalentes en pacientes psiquiátricos incluyendo la desatención en salud en general (ej.- abuso de sustancias, tabaquismo, dietas deficientes...), aspectos económicos, efectos secundarios de los medicamentos y poco acceso a los centros de salud. Además estos pacientes pueden no ser capaces de expresar los problemas físicos que presentan o apegarse a las recomendaciones de los tratamientos, o bien puede que no busquen tratamiento en ningún momento. Se ha reportado un aumento importante del umbral al dolor en los pacientes con esquizofrenia. (3).

Los factores de riesgo para muerte súbita que comúnmente encontramos en nuestros pacientes, ya sea por el tipo de vida sedentaria, por la poca atención médica que reciben, así como nuestros nuevos fármacos son:

- Sobrepeso u obesidad
- Dislipidemia
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial sistémica
- Tabaquismo
- Factores psicológicos.- estrés, hostilidad, depresión

Los enfermos con patología psiquiátrica pueden presentar alteraciones simpáticas y parasimpáticas de la regulación autonómica, que pueden contribuir a la labilidad cardíaca. (4). Se han observado en pacientes con patología psiquiátrica; como intento suicida, supresión alcohólica, esquizofrenia o psicosis inducida por anfetaminas niveles bajos de potasio sérico basales, pudiéndose relacionar a esto la acción hipocalémica de las catecolaminas mediada por receptores Beta-2, relacionados con altos niveles de estrés. Por lo tanto se cree que los pacientes psicóticos agudos ya presentan hipokalemia, aumentando el riesgo de QTc prolongado y Torsades de Pointes con el uso de los antipsicóticos.

Los pacientes con esquizofrenia presentan un mayor riesgo de mortalidad debido a numerosas causas incluyendo causas metabólicas y cardiovasculares. El menor riesgo que presentan los antipsicóticos atípicos en cuanto a disquinesia tardía y efectos extrapiramidales, así como los beneficios en síntomas negativos y en la calidad de vida de los pacientes hacen que estos medicamentos sean de primera elección en el tratamiento, pero siempre tomando en cuenta la posibilidad de factores cardiovasculares o metabólicos secundarios

La esquizofrenia principalmente y la mayoría de los trastorno psicóticos se relacionan con una muy pobre calidad de vida. En un estudio en Islandia con pacientes diagnosticados en un primer brote con esquizofrenia, en un seguimiento a 20 años, en 1966-67, se encontró que el 22% de los pacientes habían fallecido por diferentes causas, entre las cuales 9% habían cometido suicidio. Los nuevos antipsicóticos representan un progreso real en el tratamiento de estos pacientes, no solo en el control de los síntomas positivos, sino que se ha visto mejoría importante en el manejo de síntomas negativos, depresión y síntomas cognitivos. (5)

Por lo anterior el balance entre el riesgo beneficio del tratamiento de estos pacientes se debe tener siempre en cuenta. La clozapina es un excelente ejemplo de esto, sabiendo que el riesgo de muerte por agranulocitosis es mínimo, de 1/10000 y el riesgo de muerte por suicidio en esquizofrenias resistentes es de 1/10. (5).

Lo que recomendamos es tratar de llevar un manejo integral junto con internistas y cardiólogos para el manejo correcto de los efectos secundarios y el poder brindar una mejor calidad de vida a estos pacientes.

Los pacientes con esquizofrenia presentan mayor morbilidad que la población general, la muerte prematura es 2 a 4 veces más común en esta población; en promedio los pacientes con esquizofrenia suelen vivir 10 años menos que los controles de su edad. Es más común que presenten alteraciones del ritmo cardiaco (alteraciones en ECG), así como obesidad y Diabetes Mellitus (DM). Desde hace décadas se sabe que estos pacientes presentan un mayor riesgo de muerte súbita y que los fármacos antipsicóticos pueden aumentar dicho riesgo. (6)

Un gran número de fármacos no cardiovasculares se han relacionado con la prolongación del intervalo QTc. Estos fármacos pertenecen a diferentes clases incluyendo antiarrítmicos clase Ia y III, psicotrópicos, procinéticos, medicamentos anti-malaria, antibióticos de diferentes clases químicas, antimicóticos y antihistamínicos no sedantes. Entre los psicotrópicos relacionados con la prolongación del intervalo QT se encuentra los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos como la maprotilina y los antipsicóticos, tanto típicos como atípicos

Los cambios electrocardiográficos y metabólicos causados por la medicación de estos pacientes han causado controversia sobre su seguridad en general. Sabemos que se relacionan con un mayor riesgo de desarrollo de aterosclerosis, obesidad, alteraciones metabólicas como hipertrigliceridemia y DM sumado al que ya presentan los pacientes. (6)

La función autonómica neurocardíaca esta influenciada por mecanismos gabaérgicos, noradrenérgicos, colinérgicos y serotoninérgicos, sabemos que los nuevos antipsicóticos no sólo actúan sobre receptores dopaminérgicos sino que tienen ciertos efectos sobre serotonina, acetilcolina y receptores alfa adrenérgicos, por lo tanto podrían influenciar significativamente la función autonómica cardiaca siendo este mecanismo una causa más de alteraciones en el segmento QT. (7).

Los cambios en la longitud de QT se reportan por múltiples factores, Álvarez-Mena et al (8) reportaron un intervalo QT prolongado de 16 a 23ms en el periodo postprandial, incluso la hora del día puede cambiar el intervalo QT, siendo mayor al despertar cuando el riesgo de infarto y muerte súbita se sabe que es mayor. Henry et al reportan cambios en QT por hipokalemia, ingesta de alimentos, ejercicio, consumo de alcohol, concentraciones plasmáticas y dosis de medicamentos, cardiopatías y medicamentos. (9).

Hasta 1990 el Torsades de Pointes y la prolongación del QT se habían relacionado sólo a los pacientes con cardiopatías que se encontraban bajo tratamiento con medicamentos antiarrítmicos, entre ellos el más relacionado fue la quinidina ó bien pacientes con síndrome

de QT prolongado congénito. Se observó entonces que tratamientos como antihistamínicos no sedantes como la Terfenadina y Astemizol presentaron Torsades de Pointes, relacionando dicho evento con la toma de medicamentos concomitantes que actuaran sobre la enzima citocromo P450 3A4 como la eritromicina y el ketokonazol, o bien habían sido sobredosis, pacientes con enfermedad hepática severa, hipokalemia, insuficiencia cardíaca congestiva o síndrome de QT prolongado congénito. (10).

Los antipsicóticos típicos, fármacos de primera generación, que caen dentro de 3 familias principales:

Derivados de Fenotiazinas.- Tioridazina, clorpromazina y flufenazina.

Derivados de Difenilbutilpiperidina.- Pimozide.

Derivados de Butirofenonas.- Haloperidol y droperidol.

Los efectos cardiovasculares de fármacos no cardíacos se han reconocido como potencialmente peligrosos desde hace 10 a 15 años. Con el desarrollo de los antipsicóticos atípicos y su uso se han podido comprender con mayor claridad los efectos secundarios tanto metabólicos como cardiovasculares de estos medicamentos. Sabemos que estos efectos secundarios tienen relación con la morbi-mortalidad de los pacientes bajo dichos tratamientos, por lo que la meta para el clínico es saber valorar el riesgo-beneficio de cada fármaco para cada paciente.

Estos efectos en los antipsicóticos atípicos fueron reconocidos en un primer momento con el uso del Sertindol, antipsicótico que fue utilizado en Europa en los años 90. Se reportaron una serie de muertes súbitas posterior a su uso, posiblemente causadas por prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG). Este fármaco nunca se comercializó en los Estados Unidos y se retiró del mercado europeo en 1998, reiniciándose su venta en los últimos años en Europa con especificaciones de precaución en pacientes con cardiopatías.(11)

Entre 1957 y 1980 se han presentado 32 casos de muerte súbita con dosis terapéuticas de psicotrópicos en pacientes psiquiátricos sin enfermedad médica de base. (12).

El primer reporte de muerte súbita por arritmia debido al uso de tioridazina data de 1963. (13).

En 1976 Fowler et al (13) describieron cambios electrocardiográficos y arritmias cardíacas en pacientes con psicotrópicos. El autor reportó cinco casos de taquicardia ventricular en pacientes bajo tratamiento con Tioridazina, uno de los cuales falleció. Reportaron que las arritmias cardíacas mayores son un riesgo potencial en pacientes sin cardiopatía y bajo tratamiento con antipsicóticos incluso en dosis terapéuticas. (14).

En un estudio realizado en Finlandia por Mehtonen et al, (14) realizado entre 1985 y 1988 se reportaron 31 mujeres y 18 hombres con muerte súbita todos asociados al uso de antipsicóticos o antidepresivos. Todos los pacientes excepto 3 se encontraban bajo tratamiento con fenotiazinas y tioridazina se observó en la mitad de los casos. Si clasificáramos los antipsicóticos según su potencia, los de baja potencia (clorpromazina, levomepromazina y tioridazina) se encontraron en todos los casos de muerte súbita excepto

dos. Se han observado cambios inespecíficos en la onda T, depresión del ST y prolongación del QT o del segmento PR en 50 y 70% de los pacientes bajo tratamiento con tioridazina entre 100-300mg y 150-900mg respectivamente. (15) Con otros derivados de fenotiazinas los cambios fueron menos frecuentes. 50% de los pacientes con clorpromazina y 16% con trifluoroperazina presentaron cambios en ECG. (16).

Ray et al, (17) en un estudio retrospectivo en Tennessee, observando las bases de datos del Iero de Enero de 1988 al 31 de Diciembre de 1993 concluyó que se presentaron dos veces más muertes súbitas en los pacientes bajo tratamiento con fenotiazinas. En estudios posteriores se observó que 20% de los pacientes con muerte súbita y fenotiazinas se encontraban bajo tratamiento con thioridazina. (17)

Esto nos indica que incluso antes de la aparición de los nuevos antipsicóticos, la muerte súbita ocurría con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades mentales que en la población general.

Marcus AW et al, (3) en un estudio realizado en febrero del 2001 encontraron aumento de QTc con clozapina, olanzapina y sertindol en 51 pacientes, siendo sólo significativamente estadístico en los pacientes bajo tratamiento con sertindol.

Welch y Chue (18, 31) publicaron una revisión que incluye una lista de medicamentos, incluyendo los psicotrópicos, que se han relacionado con la prolongación del segmento QT y Torsades de Pointes. Reportan que los primeros antipsicóticos, incluyendo las fenotiazina y butitofenonas se asocian con dicha arritmia.

CONDICIONES Y FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE TORSADES DE POINTES (31)

MEDICAMENTOS.-

- Antiarrítmicos.
 - Grupo Ia .- quinidina, procainamida, disopiramida.
 - Grupo III.-acetilprocainamida, amiodarona, sotalol.
- Fenotiazinas
- Butirofenonas
- Antidepresivos heterocíclicos.
- Antibióticos/antivirales.- trimetropin-sulfametoxazol, ampicilina, eritromicina, amantadina.
- Antihistamínicos no sedantes.- terfenadina, astemizol.
- Vasodilatadores.- prenilamina, bepridil.
- Hipolipémicos.- probucol.

Alteraciones Hidroelectrolíticas.-

- Hipokalemia
- Hipomagneemia
- Hipocalcemia

Alteraciones del Sistema Nervioso Central.-

- Hemorragia subaracnoidea
- Pneumoencefalografía.

Alteraciones cardíacas.-

- Isquemia
- Infarto agudo al miocardio
- Bradiarritmias
- Bloqueo de rama de 3er grado.
- Prolapso de la válvula mitral.
- Miocarditis
- Disfunción de marcapasos.

Alteraciones metabólicas.-

- Hipotiroidismo.

Toxinas.-

- Arsénico
- Organofosforados.

Síndromes congénitos.-

- Romano-Ward
- Jervell y Lange-Nielsen.

El riesgo cardiovascular de estos medicamentos varia, siendo unos más peligrosos que otros como la tioridazina, mezoridazina, pimozide y droperidol. Mehtonen et al (15) reportaron 189 casos de muerte súbita en un estudio en Finlandia en un periodo de 3 años de los cuales 49 casos se relacionaban al uso de psicofármacos; de estos 49, 46 eran antipsicóticos; 28 tioridazina y fenotiazinas.

A pesar de que el haloperidol ha sido el medicamento estándar con el que se ha comparado a todos los antipsicóticos atípicos, también se ha relacionado con prolongación de QTc, Torsades de Pointes y muerte súbita. Metzger et al (19), en 1993, reportan 3 casos de Torsades de Pointes y prolongación de QTc con el uso de haloperidol IV como parte del tratamiento de cuadros de Delirium en UTI. El porcentaje promedio de prolongación de QTc en estos pacientes fue del 27% (los 3 casos con QTc mayor a 450ms). El primer caso se trataba de un paciente con cardiomiopatía dilatada, el segundo y el tercero con alcoholismo crónico. (18). Se ha relacionado al haloperidol con contracciones ventriculares prematuras, taquicardia o fibrilación ventricular y Torsades de Pointes. Se han reportado en la literatura 7 casos de Torsades de Pointes con el uso de haloperidol, 2 casos con dosis terapéuticas, 3 casos con sobredosis y dos casos con dosis altas de haloperidol IV. También se ha asociado a prolongación de QTc sin presencia de arritmias. (16). En la mayoría de estos casos los factores de riesgo de los pacientes han sido múltiples, por lo que no se puede concluir de manera exclusiva que el haloperidol sea la causa de la arritmia.

La Ziprasidona, antipsicótico atípico aprobado por la FDA en el 2001 para el tratamiento de las psicosis, mostró evidencias de prolongación de QTc en los primeros estudios por lo que se retrasó su salida al mercado en 1998, hasta realizar nuevas investigaciones.

Se realizó un estudio por la FDA comparando la prolongación del QTc con Ziprasidona, contra tioridazina, haloperidol, risperidona olanzapina y quetiapina en pacientes que no se encontraban bajo tratamiento en un inicio. Todos los medicamentos se administraron a las dosis máximas posibles excepto tioridazina, que se administró a la mitad de la dosis máxima recomendada. Se encontró que la tioridazina fue el medicamento que más prolongo el segmento QT (35.6 ms), seguido por Ziprasidona (20.3ms), quetiapina (14.5ms), risperidona (9.1ms), olanzapina (6.8ms) y haloperidol (4.7ms) el que menos, risperidona lo aumento dos veces más que haloperidol (20). Sólo se ha reportado un caso de muerte súbita con risperidona y el paciente no experimento Torsades de Pointes. En contraste el haloperidol, cuya prolongación del QTc es menor, se ha asociado a dos docenas de casos de muerte súbita por Torsades de Pointes. De los nuevos antipsicóticos, la ziprazidona es el que mayor prolongación de QTc a presentado aun que no se han reportado muertes súbitas. Se ha observado en estudios preclínicos que los nuevos antipsicóticos comparten los probables mecanismos celulares responsables de los síndromes de QT prolongado congénitos que también se atribuyen a los antipsicóticos tradicionales. (21).

En un estudio realizado en 1997 se comparó risperidona y olanzapina a dosis terapéuticas demostrándose mayor prolongación del segmentos QTc con risperidona comparados con los pacientes bajo tratamiento con olanzapina, en los que incluso se llegó a observar una *disminución del segmento*. (22).

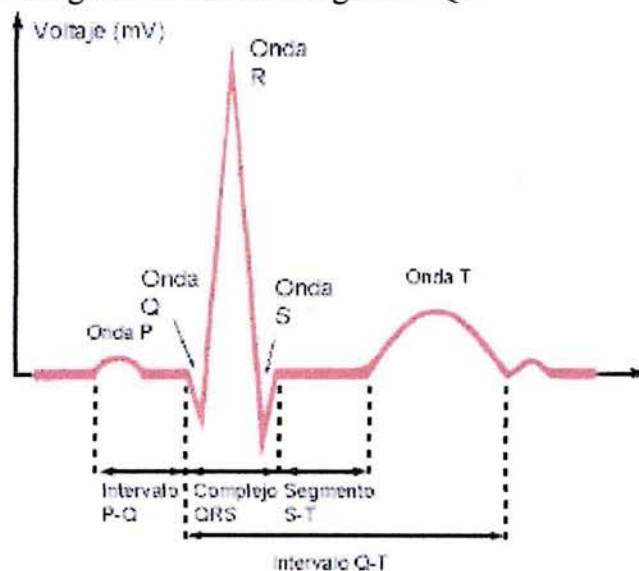
Keck et al (23), reportan que no se presentan cambios en el segmento QTc del ECG con el uso de aripiprazol.

Reylly et al (24), en el 2000, encontraron relación de la dosis de los medicamentos con el aumento de riesgo de prolongación de QTc, así como edad mayor a los 65 años, sin encontrar asociación con el diagnóstico psiquiátrico, el uso de alcohol, cardiopatía de base y uso de otros medicamentos. El aumento de la dosis de antipsicótico se asocio de manera directa con la razón de momios de la prolongación del QTc. (24). Ray et al (25), en un estudio de cohorte realizado en el 2001, se incluyeron 481,744 pacientes con dosis altas, medias y bajas de antipsicóticos, encuentran también relación de dosis altas de antipsicóticos (tioridazina >100mg o dosis equivalentes de otros antipsicóticos) con aumento de QTc, Torsades de Pointes y muerte súbita. En contraste este grupo sí encuentra relación de riesgo de prolongación de QTc y arritmias con la presencia de cardiopatía basal y dosis medias. (25).

Intervalo QTc

El complejo QRS representa la despolarización de los ventrículos, debido a que el ventrículo izquierdo (VI) es mucho mayor que el derecho (VD) las fuerza eléctrica que forman el complejo QRS provienen del VI.

Figura 1.- Electrocardiograma normal con segmento QT.



En el ECG el proceso de la repolarización ventricular consiste en un evento isoelectrico.- el segmento ST que va desde el final del complejo QRS al inicio de la onda T y la onda T por sí misma representa la recuperación eléctrica.

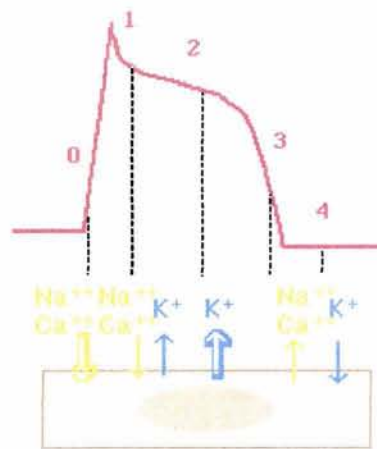
Por lo tanto el intervalo QT esta formado tanto por la despolarización (QRS) como por la repolarización ventricular (ST) esta última formando la mayor parte del segmento QT. Consta de dos componentes: el complejo QRS que refleja la despolarización en el sistema

His-Purkinje y ventrículos y el intervalo JT mide la duración de la repolarización ventricular.

La repolarización consta de 3 fases:

- Fase 1 e inicio de la fase 2: Persiste la entrada de Ca^{++} y Na^{++} y se inicia la salida de K^+ al exterior de la célula.
- Fase 2 y 3.- La salida de K^+ es máxima. Se inicia el restablecimiento del equilibrio iónico inicial. (fase de meseta)
- Fase 4: Se restablece el equilibrio iónico inicial mediante un mecanismo de transporte activo.

Figura 2.- Potencial de acción célula cardiaca.



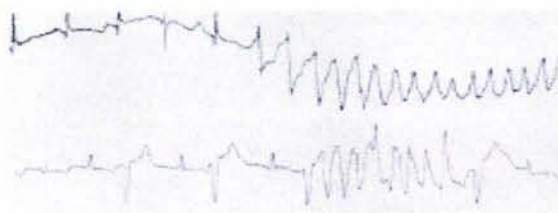
Los antipsicóticos como la tioridazina actúan principalmente al final de la fase 2 y la fase 3 de repolarización bloqueando el componente rápido de los canales de potasio I_{kr} , relacionado con el gen **HERG** (Human Ether-a-go-go Related Gene; 7q35-q36)) (26)dejando el tejido ventricular vulnerable a despolarizaciones tempranas y prolongando el intervalo QT.

Las despolarizaciones tempranas son despolarizaciones simples o repetitivas o bien oscilaciones del voltaje transmembrana que ocurren en niveles bajos del potencial de membrana debido a una falla de la repolarización completa normal. Pueden ocurrir en la fase de meseta o en la fase de repolarización temprana rápida (fase 3), estas despolarizaciones retrasan la repolarización lo que puede resultar en la prolongación del intervalo QT. (27).

Las despolarizaciones tempranas más la falta de homogeneidad en la recuperación ventricular lleva a taquicardia polimórfica ventricular del tipo de Torsades de Pointes. Esta es una arritmia rara y altamente impredecible, con frecuencias entre 150 y 250 latidos por minuto, que se caracteriza por un patrón electrocardiográfico en el que la morfología del complejo QRS cambia constantemente y parece girar sobre una línea basal imaginaria. (21). Se ha visto relación directa pero poco precisa entre la prolongación del intervalo QT y este tipo de arritmia. Por lo tanto lo mejor que se puede hacer al momento es utilizar la

prolongación del intervalo QT como predictor de la arritmia Torsades de Pointes aunque este no sea muy específico.

Figura 3.- Imagen electrocardiográfica de arritmia Torsades de Pointes.



Se sabe que los nuevos antipsicóticos como Ziprasidona, olanzapina y risperidona bloquean el gen HERG (28) y canales I_{Kr} en concentraciones similares a las que bloquea el haloperidol. (12). Estudios in vitro con clozapina, han demostrado que el mecanismo por el cual esta aumenta el segmento QTc es por medio del bloque de los canales de potasio relacionados con el gen HERG, además de tener una acción proarrítmica, lo que lleva a la aparición de arritmias letales sobre todo en sobredosis. (28).

La medición del intervalo QT en el electrocardiograma inicia con la onda Q o R en caso de que esta no aparezca, y termina en la onda T. Se sugiere medir siempre en la derivación II.

El intervalo QT no es constante y varía inversamente a la frecuencia cardíaca., presentando diferencias considerables entre diferentes sujetos e incluso en el mismo sujeto variando en las diferentes tomas de ECG.

En 1920, Bazet (29) notó la relación del segmento QT con la frecuencia cardíaca y por medio de observaciones personales y de reportes de menos de 80 sujetos configuró la fórmula de Bazet que corrige o normaliza el intervalo QT a una frecuencia cardíaca de 60 latidos por minuto. El QTc e el intervalo QT dividido entre la raíz cuadrada del intervalo RR medido en mseg.

$$QTm/ \text{raíz cuadrada R-R.}$$

La fórmula de Bazet es la más utilizada además de ser la más común en la toma automática de los electrocardiogramas, se han desarrollado más de 20 fórmulas distintas para la toma del QTc debido a la poca especificidad de la fórmula de Bazet.

Los factores que pueden alterar el intervalo QTc van desde variaciones circadianas, en parte causadas por cambios autonómicos (tono simpático y parasimpático) que se pueden ver acentuadas por patología cardiovascular. En la pubertad el QTc en pacientes masculino es más corto que en mujeres permaneciendo dicha tendencia hasta los 50-55 años coincidiendo con la disminución en los niveles de testosterona. En las mujeres se observa un aumento del intervalo QTc en la primera mitad del ciclo menstrual. El QTc se va prolongado con la edad. La prolongación de la repolarización ventricular resulta en un aumento del periodo refractario absoluto, predisponiendo a la aparición de arritmias.

Se conocen dos tipos de síndrome de QTc prolongado congénito: Jervell y Lange-Nielsen: síndrome autosómico recesivo que se acompaña de hipoacusia profunda y Romano-Ward autosómico dominante sin hipoacusia. (30).

La longitud de este se ha definido con varias medidas a través de los años, actualmente el límite superior normal se ha establecido en 440ms y un intervalo mayor de 500ms se considera de riesgo para la aparición de “Torsades de Pointes” y muerte súbita. (31). Un QT mayor a 500ms es indicativo de cambio de tratamiento. El rango normal de QTc para mujeres es entre 350 y 450ms y para hombres entre 350 y 430ms. **Un cambio clínico significativo en un Holter de 24 hrs es aquel igual o mayor a 75mseg, un cambio mayor a 60 mseg es preocupante y se aconsejan tomar precauciones y un aumento mayor a 30mseg puede ser preocupante.** (2). La mayoría de los reportes definen como prolongación de QTc un intervalo mayor a 440mseg. (2).

La mayoría de los casos de Torsades de Pointes se han relacionado con niveles de QT o QTc > 500ms. (2).

La combinación de neurolépticos que prolongan el QTc con medicamentos arritmogénicos en particular clase III (sotalol, ibutilide ó dofetilide) aumenta el riesgo de prolongación de QT >500 y por lo tanto de arritmias letales, así como la combinación de medicamentos antimuscarínicos (orfenadrina) puede aumentar el riesgo de arritmias.

La inhibición enzimática, las alteraciones en la unión a proteínas y en menor frecuencia la absorción de los medicamentos pueden ser factores a considerar en la interacción de estos medicamentos y se ha propuesto que alteraciones en el metabolismo pueden jugar un papel en la cardiotoxicidad de estos medicamentos. Dentro de los nuevos antipsicóticos no se ha identificado inhibición o inducción enzimática importante en la coadministración de estos medicamentos.

La medición clínica de la repolarización, el QTc, es un parámetro variable que no se relaciona de manera estrecha con el riesgo de muerte súbita, probablemente por que su prolongación ocurre debido a múltiples factores. A pesar de esto, por medio de múltiples estudios se ha establecido que la prolongación del intervalo QTc junto con las características de la población, son los factores más importantes en la predicción de la aparición de Torsades de Pointes y muerte súbita. El QTc, por lo tanto, es un marcador importante pero impreciso de riesgo cardiovascular. (2).

Por lo arriba mencionado y debido a la trascendencia de los efectos secundarios que pueden presentar nuestros pacientes, ya de por sí con cierta susceptibilidad a la patología cardiaca, es importante estudiar estos efectos, siempre tenerlos presentes y poder determinar cual de los medicamentos que solemos usar conlleva mayor riesgo.

HIPÓTESIS

Los cambios en el intervalo QT del electrocardiograma serán mayores en el grupo de pacientes con antipsicóticos típicos que en el grupo de pacientes con antipsicóticos atípicos.

OBJETIVO.-

Comparar los cambios en el intervalo QT del electrocardiograma causados por antipsicóticos típicos y atípicos.

Determinar cuantos milisegundos aumenta el QTc con cada uno de los antipsicóticos de ambas familias.

METODOLOGÍA.-

El estudio se realizó en la Sociedad de Beneficencia Española, tanto en el servicio de psiquiatría como en la Unidad de Hospitalización Pablo Diez (Hospital General) comprendiendo un periodo de marzo del 2002 a Enero del 2003, se realizó ECG basal a todos los pacientes que requirieran medicación con antipsicóticos, teniendo en cuenta que estuvieran por lo menos 2 semanas libres de tratamiento con estos fármacos. Se midió el QTc de estos pacientes. El segundo ECG se realizó una vez que se llegó a dosis terapéuticas del tratamiento, sin especificar intervalo de tiempo entre los dos trazos. Se midió el intervalo QTc de dichos electrocardiogramas. Todos los ECG se tomaron a una velocidad de papel de 25mm/seg realizándose con un electrocardiógrafo HP7S9. La medición de QTc se realizó en la derivación II, como se recomienda en la literatura, utilizándose la fórmula de Bazett para la corrección a la frecuencia cardíaca. Se obtuvieron dos grupos, uno bajo tratamiento con antipsicóticos típicos y el segundo bajo tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes presentaban sintomatología psicótica, sin importar diagnóstico de base, el cual se corroboró por criterios de DSM-IV.

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años, sin límite superior de edad.
- Diagnóstico según criterios de DSM-IV para cualquier trastorno de tipo psicótico o que justifique el uso de antipsicóticos (delirium).
- Encontrarse por lo menos dos semanas libres de uso de antipsicótico.

Criterios de Exclusión

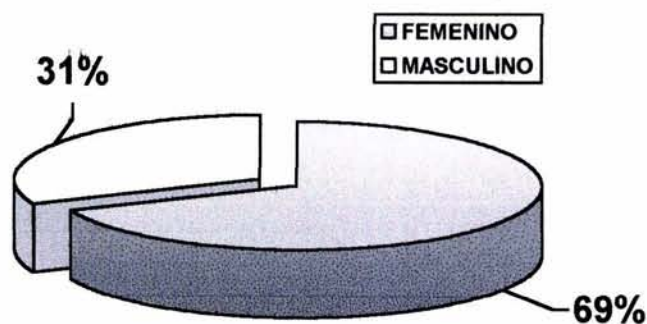
- Pacientes bajo tratamiento con antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos, agentes antiarrítmicos clase I y III (quinidina, procainamida, amiodarona); amantadina, atropina, esteroides y diuréticos, antibióticos de tipo eritromicina.⁽¹⁰⁾
- Pacientes con cardiopatía aguda.
- Niveles hidroelectrolíticos alterados. (Na, K, Mg y Ca principalmente).
- Pacientes con antecedentes de abuso o dependencia al alcohol con consumo en las últimas 2 semanas.
- Pacientes con abuso de sustancias, principalmente anfetaminas o cocaína.
- Pacientes que utilicen antipsicóticos de depósito.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para variables cualitativas se utilizó moda, variables cuantitativas medias, porcentajes y desviación estándar y se realizó un análisis de multivarianza ANOVA para variables independientes. Se utilizó el programa SPSS 10.0, Chicago, Illinois.

RESULTADOS:

Se estudiaron a 54 pacientes, entre lo 19 y los 90 años, 17 masculinos (31%) y 37 femeninos (69%), (Gráfica 1). La media de edad de 53.6 años con una desviación estándar de 18.18. Ninguno de los pacientes presentó alteraciones hidroelectrolíticas o cardiopatía aguda, cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión.



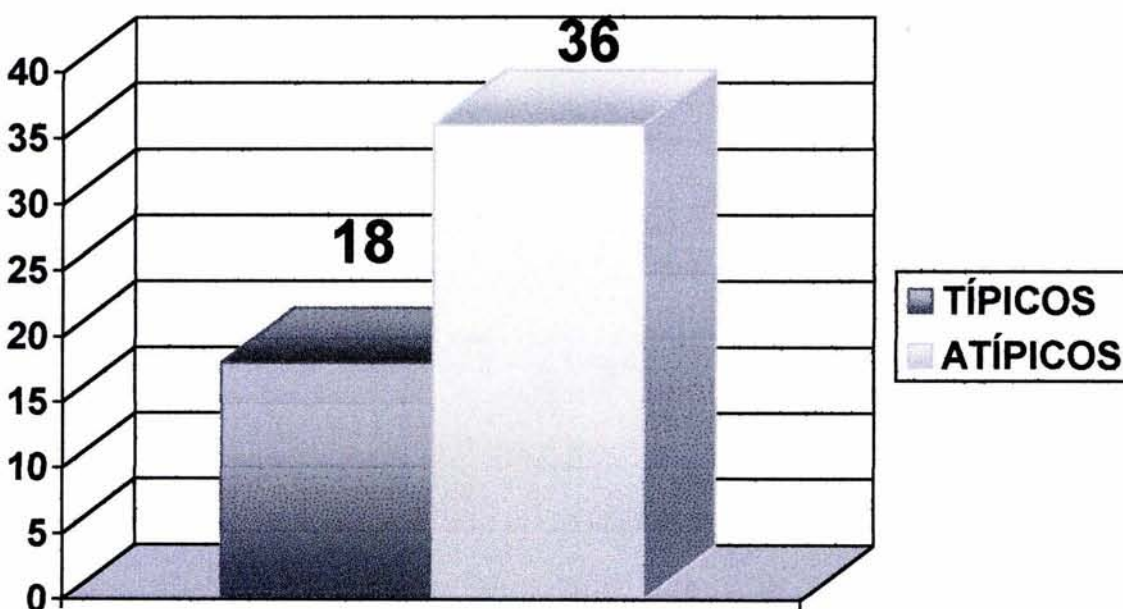
Grafica 1.- Porcentajes del sexo de la población.

En el estudio 7 (13.0%) pacientes se encontraban bajo tratamiento con aripiprazol; 15 (27.8%) con haloperidol; clorpromazina 1 (1.9%); clozapina 5 (9.3%); risperidona 18 (33.3%); quetiapina 1 (1.9%); levomopromazina 2 (3.7%) y olanzapina 5 (9.3%).(Tabla 1).

Tabla 1.- Frecuencias de neurolépticos administrados.

| ANTIPSIKÓTICO | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|-------------------|------------|------------|
| ARIPIPAZOL | 7 | 13 |
| HALOPERIDOL | 15 | 27.8 |
| CLORPROMAZINA | 1 | 1.9 |
| CLOZAPINA | 5 | 9.3 |
| RISPERIDONA | 18 | 33.3 |
| QUETIAPINA | 1 | 1.9 |
| LEVOMEPROPOMAZINA | 2 | 3.7 |
| OLANZAPINA | 5 | 9.3 |

Dieciocho (33.3%) pacientes se encontraban bajo tratamiento con antipsicóticos de primera generación y 36 (66.7%) con medicamentos de segunda generación. (Gráfica 2)



Gráfica 2.- frecuencias de antipsicóticos típicos y atípicos.

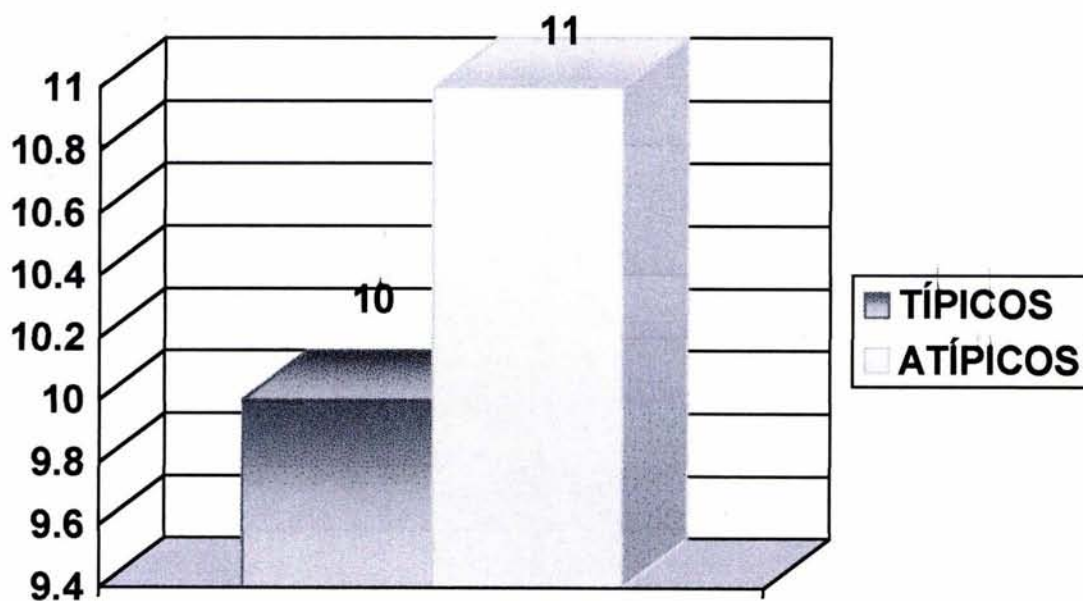
El promedio de la medida de QTc basal de los 54 pacientes fue de 404mseg., DS 31.19 con un valor mínimo de 330 y máximo de 480mseg. 10 pacientes (18%) presentaron un QTc basal mayor a 440mseg. el cual es el límite de seguridad que se reporta en la literatura. 2 pacientes con aripiprazol, 2 con haloperidol, 4 con risperidona, 1 con clozapina y 1 con olanzapina. El QTc posterior promedio fue de 426.67 mseg, DS 33.02 con un valor mínimo de 360 y máximo de 510mseg. 39% de la muestra (21 pacientes) presentaron un QTc posterior mayor a 440mseg. (Tabla 2) 56% (10 pacientes) de estos se encontraban bajo tratamiento con antipsicóticos típicos y 31% (11 pacientes) con antipsicóticos atípicos.

(Grafica 3). En estos 21 pacientes se reportó un promedio de QTc posterior de 460mseg DS19.3, con un mínimo de 440mseg y un máximo de 510mseg.

Los pacientes que no prolongaron el QTc más allá de 440mseg fueron 25 (69%) en el grupo de los atípicos y 8 (44%) en el grupo de los típicos.

Tabla 2.- QTc posterior >440 mseg con los diferentes antipsicóticos.

| <u>ANTIPSIKÓTICO</u> | <u>QTc POSTERIOR > 440mseg.</u> |
|----------------------|------------------------------------|
| ARIPIPAZOL | 2 |
| HALOPERIDOL | 9 |
| CLOZAPINA | 1 |
| RISPERIDONA | 6 |
| LEVOMEPRIMAZINA | 1 |
| CLOZAPINA | 2 |
| TOTAL | 21 |



Grafica 3.- frecuencia de QTc posterior >440mseg.

Se estableció de acuerdo a la literatura un cambio significativo en el valor de QTc, considerándose de riesgo un aumento de QTc basal a posterior de 30mseg. En base a esto se realizó la prueba estadística de ANOVA, tomando como variables dependientes el tipo de antipsicótico (típico y atípico), el QTc basal y el QTc posterior y como variable independiente el cambio $> \text{ó} = a$ 30mseg. Con un intervalo de Confianza del 95% y con una $p < a$ 0.05 se obtiene como único resultado estadísticamente significativo, con una $p < 0.001$ el tipo de antipsicótico, más no el valor de QTc basal o el del QTc posterior, reportándose una mayor frecuencia de prolongación del intervalo QTc > 30 mseg en los pacientes bajo tratamiento con antipsicóticos típicos. (Tabla 3)

Tabla 3.- ANOVA. Variables dependientes, tipo de antipsicótico, QTc basal y QTc posterior, variables independiente el cambio > 30 mseg en el intervalo QT, IC 95% Y $p < 0.05$.

| <u>ANÁLISIS</u> | <u>VARIABLE DEPENDIENTE</u> | <u>GRADOS DE LIBERTAD</u> | <u>MEDIAS</u> | <u>F</u> | <u>P</u> |
|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------|----------|----------|
| CORRECCIÓN DE MODELO | TÍPICO/ATÍPICO | 12 | 33,589 | | 0,0001 |
| | QTc BASAL | 12 | 54874,516 | 1,843 | 0,95 |
| | QTc POST. | 12 | 85279,819 | 2,209 | 0,46 |
| INTERSECCIÓN | TÍPICO/ATÍPICO | 1 | 1252,111 | | 0,0001 |
| | QTc BASAL | 1 | 75519608,694 | 2537,005 | 0,000 |
| | QTc POST. | 1 | 92669402,208 | 2400,248 | 0,000 |
| CAMBIO $>$ 30mseg | TÍPICO/ATÍPICO | 1 | ,000 | | 0,0001 |
| | QTc BASAL | 1 | 7325,096 | ,246 | ,624 |
| | QTc POST. | 1 | 241793,126 | 6,263 | ,019 |
| TÍPICO/ATÍPICO | TÍPICO/ATÍPICO | 6 | 26,886 | | 0,0001 |
| | QTc BASAL | 6 | 27299,739 | ,917 | ,499 |
| | QTc POST. | 6 | 6228,880 | ,161 | ,985 |
| CAMBIO > 30 mseg/TÍPICO-ATÍPICO | TÍPICO/ATÍPICO | 5 | ,000 | | 0,0001 |
| | QTc BASAL | 5 | 26530,222 | ,891 | ,502 |
| | QTc POST. | 5 | 44963,748 | 1,165 | ,354 |
| ERROR | TÍPICO/ATÍPICO | 25 | ,000 | | |
| | QTc BASAL | 25 | 29767,226 | | |
| | QTc POST. | 25 | 38608,264 | | |
| TOTAL | TÍPICO/ATÍPICO | 38 | | | |
| | QTc BASAL | 38 | | | |
| | QTc POST. | 38 | | | |
| TOTAL CORREGIDO | TÍPICO/ATÍPICO | 37 | | | |
| | QTc BASAL | 37 | | | |
| | QTc POST. | 37 | | | |

CONCLUSIONES

A pesar de que la muestra es pequeña, los resultados se reportan de acuerdo a la literatura en general, llegando a conclusiones en relación al objetivo del estudio. Se reporta una mayor prolongación del intervalo QTc con los antipsicóticos de primera generación, relacionando el aumento de 30 mseg en el intervalo con el tipo de antipsicótico, sin importar los valores basales o posteriores del QTc. Es importante hacer notar que un porcentaje considerable, aunque no estadísticamente significativo, (44%) de los pacientes bajo tratamiento con neurolépticos de segunda generación también presentaron prolongación.

Dentro del estudio 10 pacientes presentaban prolongación del QTc basal >440 , por lo que se decidió valorar el aumento de 30mseg, el cual la literatura considera ya como factor de riesgo, sin importar el valor basal. Esto puede estar determinado por la presencia de *pacientes con patología médica, aunque en todo momento se valoro el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, así como el mayor número de mujeres y de pacientes ancianos, ambos factores relacionados de por sí con prolongación del intervalo QTc.*

No se puede concluir cuanto aumenta cada uno de los diferentes antipsicóticos el intervalo, por el número pequeño de pacientes, pero vale la pena hacer notar que desde los resultados demográficos se observa un mayor aumento con los antipsicóticos típicos y dentro de los atípicos, *la risperidona, medicamento que a dosis altas funciona como típico, presentando también sus efectos secundarios, es el neuroléptico atípico con mayor número de casos de prolongación. (no significativos).*

Las consecuencias de dichos resultados nos pueden ayudar a un manejo más integral y en concordancia, cuando el caso lo amerite, con otras especialidades. El intervalo QT no es una medida exacta variando incluso dependiendo de ciclos circadianos, con la ingesta de *alimentos, factores patológicos como alteraciones hidroelectrolíticas entre otros, pero hasta este momento es el único parámetro que tenemos para determinar el riesgo de muerte súbita en nuestros pacientes por una arritmia del tipo Torsades de Pointes. Su medición tampoco es exacta, ya que existen más de 30 formulas para esta, pero en el estudio utilizamos la más comúnmente aceptada en la literatura: la fórmula de Bazet.*

La combinación de varios medicamentos con este efecto de prolongación del intervalo QT, como son los antidepresivos tricíclicos, aumenta de manera importante el riesgo de arritmia y muerte súbita, lo que se debe considerar tanto en el manejo del paciente como en las maniobras preventivas que pueden tomarse, como la toma de un ECG basal y monitorización con este por lo menos al llegar a dosis adecuadas y continuando cada 3-6 meses. Además de tomar en cuenta la cantidad de medicamentos no psiquiátricos que nos pueden prolongar el QT.

Se ha relacionado la prolongación del intervalo QTc, normalmente con dosis altas de antipsicóticos de primera generación, pero no se había realizado en México ningún estudio con dosis terapéuticas, lo cual es más semejante a la practica clínica cotidiana.

La elección del medicamento debe estar basada tanto en los efectos secundario de los fármacos como de los factores de riesgo del paciente, aunque con los nuevos antipsicóticos es poco frecuente la presencia de síntomas extrapiramidales o incluso la prolongación del QTc, los efectos sobre el aumento de peso, dislipidemias, diabetes mellitus y por lo tanto cardiopatías, nos deben orientar hacia el uso de antipsicóticos de primera o de segunda generación, además de haber una diferencia económica importante que no se puede hacer a un lado.

Sugerimos el continuar con estudios sobre este tema, aumentando la muestra y pudiendo determinar cual de los diferentes medicamentos prolonga más el intervalo QTc, así como continuar con una valoración cardiológica con uso de Holter de 24hrs para monitorización *continua del ritmo cardiaco*.

BIBLIOGRAFÍA.-

- 1.-W. Victor R. Vieweg. MD. Mechanisms and Risks of Electrocardiographic QT Interval Prolongation When Using Antipsychotic Drugs. *The Journal of Clinical Psychiatry*.2002; 63 (suppl 9):18-24.
- 2.- Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ et al. The QT interval. *Progress in cardiovascular diseases*. 2001. 43(5): suppl 1. 1-45.
- 3.- Ruchena D Mullen et al. Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1998;172:331-336.
- 4.-Czekalla J, Kollak-Walker S, Beasley CM. Cardiac safety parameters of Olanzapine: Comparison with other atypical and typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*.2001; 62 (suppl 2); 35-40.
- 5.-Meltzer, HY MD; Davidson M. MD; Glassman AH, MD; W. Victor R. Vieweg, MD. Assessing Cardiovascular Risks Versus Clinical Benefits of Atypical Antipsychotic Drug Treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*.2002; 63 (suppl 9): 25-29
- 6.-Davidson M. MD. Risk of Cardiovascular Disease and Sudden Death in Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*.2002; 63 (suppl 9):5-11.
- 7.- Marcus AW, Majewski T, Wurthmann C. et al. Effects of newer atypical antipsychotics and autonomic neurocardiac function: A comparison between amisulpiride, olanzapina, sertindol y clozapina. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21(1): 8-13.
- 8.-Álvarez-Mena SC, Frank M:Phenothiazine induced T-wave abnormalities:effects of overnight fasting. *JAMA*, 224: 1730-1733, 1973.
- 9.- Henry A Nasrallah. Factors influencing Phenothiazine-induced ECG changes. *Am J Psychiatry*. 1978; 135 (1): 118-119.
- 10.- Glassman A H. Clinical management of cardiovascular risks during treatment with psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: (suppl9): 12-17.
- 11.- Meltzer H.Y. MD. Introducción: Cardiovascular and Metabolic Risk Associated With Schizophrenia and Antipsychotic Drug Treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*.2002; 63 (suppl 9):3-4.
- 12.-Lavinson DF, Simpson GM. Antipsychotic drug side effects. In Hales RE, Frances AJ, ed. *American Psychiatric Association annual review*, vol 6. Washington DC: American Psychiatric Press, 1987:716-717.

13.-Kelly HG, Fay JE, Lavery SG. Thioridazine Hydrochloride (Melleril); its effects on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Can Med Assoc J.* 1963;89:546-554.

14.-Fowler NO, McCall D, Chou T, et al Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs. *Am J Cardiol* 1976;37:223-230.

15.-Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, et al. 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.

16.- Ban TA, Jean AST, The effect of phenothiazines on the electrocardiogram. *Can Med Assoc J.* 1963: 91:537-540.

17.-Ray W, Meredith S, Thapa PB, et al. Antipsychotics and the risk of sudden death. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1161-11767.

18.- Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes: three cases and a literature review. *Psychosomatics.* 1995; 36: 541-549.

19.- Metzger E, Friedman R. Prolongation of the corrected QT and Torsades de Pointes Cardiac Arrhythmia associated with intravenous Haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol.* 1993; 13(2): 128-132.

20.- Pfizer Inc. Briefing Document for Zeldox Capsules (ZiprazidonaHCL) FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee meeting July 19, 2000.

21.-Witchel HJ, Hancox JC et al. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia and sudden death. *J Clin Psychopharmacol.*2003;23:1 58-77.

22.- Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J. Clin Psychopharmacol.* 1997;17:407-418.

23.-Keck PE, Marcus R, Tourkodimitris S, et al. A placebo-controlled, double-blind, study of the efficacy and safety of Aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 1651-1658.

24.-Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet.* 2000; 355: 1048-1052.

25.-Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58: 1161-1167.

26.- Shader, Richard I. MD; Greenblatt, David J. MD. Potassium, Antipsychotic Agents, Arrhythmias, and Sudden Death. *J. Clin. Psychopharma.* 18(6); Dic 1998; 427-428.

- 27.- Tan HL, Hou CJY, Lauer MR, Sung RJ. Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and Torsades de Pointes. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 701-714.
- 28.-Hui T, Bruce W, Cameron SB, et al. Clozapina and Sudden Death. *J Clin, Psychopharmacol.* 2001. 21 (6); 630-632.
- 29.- Bazet HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-370.
- 30.- Roden Dan M,Lazzara R, Rosen M, Schwartz, PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple Mechanisms in the Long-QT Syndrome: Current Knowledge, Gaps, and Future Directions. *Circulation*, 94(8); Oct 1996; 1996-2012.
- 31.-Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25: 154-160.