

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Validación clínica de una nueva fórmula para el cálculo del  
intervalo QT corregido**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Miguel Ángel Cobos Gil**

DIRECTOR

**Carlos Macaya Miguel**

Madrid, 2018

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**VALIDACIÓN CLÍNICA DE UNA NUEVA FÓRMULA PARA EL  
CÁLCULO DEL INTERVALO QT CORREGIDO**

**Miguel Ángel Cobos Gil**

**Director: Carlos Macaya Miguel**





UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS “VALIDACIÓN CLÍNICA DE UNA NUEVA FÓRMULA PARA EL CÁLCULO DEL INTERVALO QT CORREGIDO”

D. Carlos Macaya Miguel, Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos y Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid,

Informa:

Que Don Miguel Ángel Cobos Gil, Licenciado en Medicina, ha realizado bajo su dirección y supervisión la Tesis titulada “VALIDACIÓN CLÍNICA DE UNA NUEVA FÓRMULA PARA EL CÁLCULO DEL INTERVALO QT CORREGIDO”, y que dicho trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma el presente informe en Madrid, a 20 de abril de 2017.

Dr. Carlos Macaya Miguel

DNI: 41093737-M

**“Salgo ahora, con todos mis años auestas, con una leyenda ...”**

Miguel de Cervantes. Prólogo a la primera parte del Quijote.

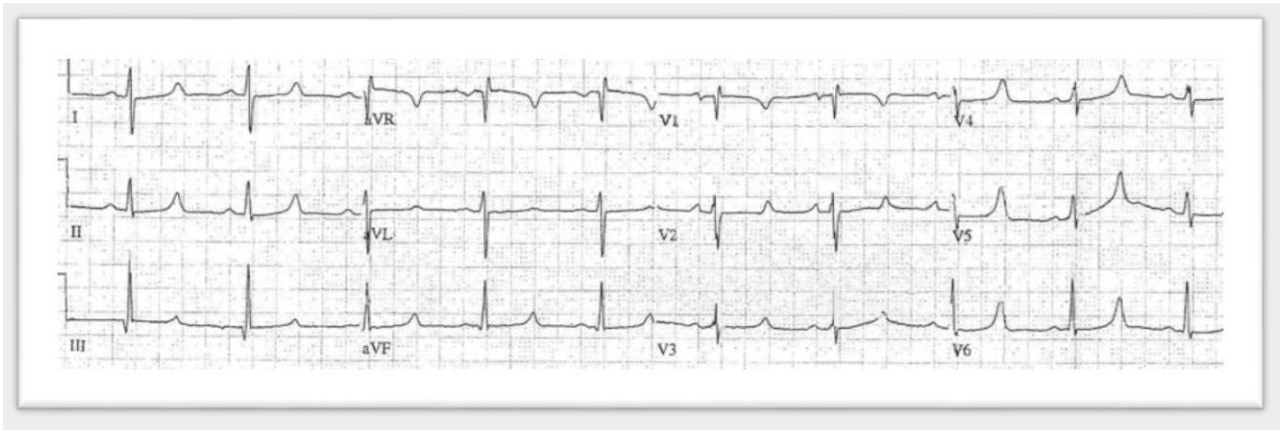
**“No hay cuestiones agotadas, sino hombres agotados en las cuestiones”**

Santiago Ramón y Cajal. Reglas y consejos sobre investigación científica.

**“Y la primera ley, creador: crear”**

Rubén Darío. Palabras liminares de Prosas profanas y otros poemas.

*Le habían diagnosticado epilepsia...*”she began to have seizures in late childhood, several times per year, one of which was particularly prolonged and left her with a new, permanent neurological disorder impairing motor skills, comprehension, and memory”.  
....*Finalmente se realizó un electrocardiograma.*



“After this ECG, the possibility of seizures secondary to a ventricular tachyarrhythmia (torsades de pointes) was first considered”.

*Tras instaurar tratamiento antiarrítmico...*“she had no reported seizure recurrences ...had a 12-lead ECG been done when this child had her first seizure early in life, her outcome, function, and quality of life likely could have been dramatically different”<sup>1</sup>.

“What initially looked like tragic but rare anecdotes turned out to be a common entity with far-reaching ramifications. After extremely expensive investments in development, drug companies were forced to withdraw established products from the market and halt promising new molecules in development. Regulatory agencies were baffled. Otherwise healthy patients encountered cardiac arrest or sudden death while being treated for disorders as benign as hay fever. Eventually, physicians realized that a large number of drugs could precipitate this special type of arrhythmia”<sup>2</sup>.

....”the majority of physicians in all fields of internal medicine, including many cardiologists and even some arrhythmia experts, cannot accurately calculate a QTc and cannot correctly identify a long QT”<sup>3</sup>.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	8
SUMMARY.....	9
INTRODUCCIÓN.....	10
El intervalo QT.....	13
De los canales iónicos a la célula M.....	13
Síndrome de QT largo congénito.....	20
Síndrome de QT largo adquirido.....	24
El intervalo QT como factor de riesgo en la población general.....	28
Medida del intervalo QT.....	31
Medida manual del intervalo QT.....	31
Medida automática del intervalo QT.....	37
Fórmulas para la corrección del intervalo QT.....	42
Fórmula de Bazett.....	45
Formula de Fridericia.....	53
Fórmula de Sagie.....	55
Fórmula de Hodges.....	56
MOTIVACIÓN.....	59
HIPÓTESIS.....	60
OBJETIVOS.....	61
PACIENTES Y MÉTODOS.....	62
Metodología de la revisión de los estudios poblacionales.....	62

Series de pacientes en nuestro medio. Población y método.....	64
Análisis estadístico.....	66
Aspectos éticos .....	67
RESULTADOS.....	68
UNA NUEVA FÓRMULA .....	69
Exactitud de la nueva fórmula.....	73
Evaluación “de un vistazo” del intervalo QT .....	76
Validación de la nueva fórmula .....	78
Validación de la nueva fórmula en pacientes de nuestro medio .....	105
Diferencias de las distintas fórmulas para corrección del intervalo QT .....	111
CONCLUSIONES.....	113
BIBLIOGRAFÍA .....	114

## RESUMEN

El intervalo QT representa la duración global de la actividad eléctrica del miocardio ventricular. La repolarización ventricular juega un papel importante en la fisiología cardiaca, y es fundamental en la patogénesis de múltiples arritmias. El alargamiento del QT es un indicador de repolarización anormal, y se ha asociado a arritmias y muerte súbita en varias cardiopatías, e incluso en la población general.

El intervalo QT depende de la duración del ciclo cardiaco, por lo que debe corregirse para la frecuencia.

A pesar de que se han propuesto muchas fórmulas, para la corrección del intervalo QT, la fórmula de Bazett es la más usada en la práctica

$$QT_c = QT/\sqrt{RR}$$

La fórmula de Bazett no proporciona una buena corrección, pero se continúa usando por su aparente sencillez y por el peso de la costumbre.

A partir de razonamientos matemáticos, hemos desarrollado una fórmula muy sencilla

$$QT_c = QT / (1+RR)/2$$

Que podría proporcionar una corrección precisa del intervalo QT. Además, nuestra nueva fórmula es la base de un método fácil para diagnosticar “de un vistazo” el alargamiento del QT.

Para probar la nueva fórmula, hemos recuperado los datos de QT y RR de 19 estudios poblacionales reportados en la literatura. Los valores de QT y RR se utilizaron para calcular el QT corregido usando nuestra fórmula y las cuatro fórmulas más usadas en la clínica : Bazett, Fridericia [ $QT_c = QT/3\sqrt{RR}$  ], Hodges [ $QT_c = QT + 1.75 \cdot (HR-60)$ ], and Sagie [ $QT_c = QT + 0.154 \cdot (1-RR)$ ].

Hemos determinado la pendiente de la línea de regresión de  $QT_c$  vs RR para cada fórmula en cada estudio. Cuanto más se aproxime a cero esta pendiente, mejor es la corrección de una fórmula.

Por otra parte, hemos evaluado las cinco fórmulas en dos grupos de pacientes adultos en nuestro medio.

En términos generales, la fórmula de Bazett proporciona la peor corrección, mientras que las otras cuatro (Nueva Fórmula, Fridericia, Sagie y Hodges) tienen un comportamiento similar.

Concluimos que la nueva fórmula para la corrección del QT es más exacta que la de Bazett, y más práctica que las otras fórmulas. Pensamos que nuestra nueva fórmula puede ser muy útil en la evaluación clínica diaria del intervalo QT.

## SUMMARY

The QT interval measures the global duration of the electrical activity of the ventricular myocardium. Repolarization plays a determining role in the normal function of the heart, and is often responsible for the development of arrhythmias. QT prolongation is a marker of abnormal repolarization, and it is a risk factor for arrhythmias and sudden death in many cardiac conditions, and even in the general population.

Because the duration of QT interval depends upon the heart rate, the QT interval should be corrected for cardiac frequency.

Of the many formulas proposed for the correction of the QT interval, the one developed by Bazett, remains the most used in practice

$$QT_c = QT/\sqrt{RR}$$

The popularity of the Bazett formula is based on its apparent simplicity, not on its merit.

Based upon mathematical considerations, we hypothesize that the very simple formula

$$QT_c = QT / (1+RR)/2$$

would provide an accurate correction. Additionally, our new formula offers an easy, eyeballing method to diagnose QT prolongation.

To test our new formula, QT and RR data were recovered from 19 large population studies reported in the literature. The QT and RR intervals were used to calculate the QT<sub>c</sub> by use of the new formula and other four different heart rate correction formulae: Bazett, Fridericia [ $QT_c = QT/3\sqrt{RR}$ ], Hodges [ $QT_c = QT + 1.75 \star(HR-60)$ ], and Framingham [ $QT_c = QT + 0.154\star(1-RR)$ ].

The slope of QT<sub>c</sub>-RR regression line for each QT<sub>c</sub> formula was determined and used to compare QT<sub>c</sub> formulae. Regression line slopes close to zero indicate a satisfactory correction.

Further, we used the five formulae in two samples of adult patients in our setting.

Generally, Bazett's formula provides the worst correction, the others four formulae have a similar accuracy.

We conclude that the new QT<sub>c</sub> formula is more accurate than Bazett's correction and more convenient than the other formulae. We think that our new formula can be very useful in the routine clinical evaluation of the QT interval.

# INTRODUCCIÓN

El intervalo QT del electrocardiograma, proporciona una estimación no invasiva, de la duración de la sístole eléctrica cardíaca<sup>4</sup>. La medida correcta del intervalo QT, tiene una importancia extraordinaria, como enfatizan las tres citas precedentes.

La primera, resalta de forma dramática, el valor que puede tener para el paciente recibir un diagnóstico preciso, basado en una técnica barata y disponible, como es el electrocardiograma.

La segunda cita, introduce el problema del síndrome de QT largo secundario a fármacos<sup>5</sup>. En los últimos 20 años, la causa principal de retirada o restricción del uso de fármacos, ha sido el alargamiento del QT asociado a torsades de pointes. Actualmente, hay en el mercado más de 100 fármacos con capacidad para prolongar el QT y desencadenar arritmias potencialmente mortales. Cualquier médico en ejercicio, del alergólogo al psiquiatra, va a emplear fármacos con capacidad de afectar al intervalo QT, a veces de forma peligrosa. Parece obvio, por tanto, que todos los profesionales deberían ser capaces de evaluar el intervalo QT en el electrocardiograma.

La realidad, sin embargo, es la que nos descubre la tercera cita, que nos muestra que la mayoría de los médicos, ¡incluidos cardiólogos y arritmólogos!, son incapaces de medir e interpretar correctamente el intervalo QT.

Hace más de 50 años que Jervell y Lange-Nielsen<sup>6</sup>, Romano<sup>7</sup> y Ward<sup>8</sup> describieron los primeros casos de síndrome de QT largo congénito, y casi 100 desde que Bazett<sup>9</sup> y Fridericia<sup>10</sup> publicaron las primeras fórmulas para la corrección del intervalo QT. El estudio de la repolarización cardíaca, y su relación con la arritmogénesis, ha sido un campo científico extraordinariamente fecundo, y en algunos aspectos, hemos asistido a avances espectaculares<sup>11</sup>. Así, el conocimiento preciso de los mecanismos moleculares del QT largo congénito, ha inaugurado el nuevo campo de la arritmología molecular<sup>12</sup>.

Pero todavía persisten en este terreno áreas de incertidumbre, algunas en temas básicos como el mecanismo de la onda U, y otras en asuntos más pedestres, pero clínicamente relevantes, como definir el final de la onda T, o saber qué fórmula debemos aplicar para corregir el QT según la frecuencia cardíaca<sup>13</sup>.

Algunas de las dificultades en la evaluación del QT, se deben a problemas intrínsecos realmente difíciles de resolver. Por ejemplo, es imposible dar una definición operativa del

final de la onda T que sirva en todos los casos, y pueda implementarse en sistemas de análisis automático del electrocardiograma.

Las dificultades con la forma de corregir el QT tienen otras causas. Evidentemente, no facilita las cosas, que se hayan propuesto más de 30 fórmulas<sup>14</sup> para realizar esta función, algunas con aspecto tan esotérico como la siguiente<sup>15</sup>:

$$QTc = QT + 0.2425 - 0.43 * e^{-0.0097*60/RR}$$

Tampoco ayuda que algún autor, en pleno delirio friqui matemático, proponga que para mantener la congruencia dimensional de la fórmula de Bazett, el QT corregido no debe expresarse en segundos<sup>16-18</sup>, sino en segundos elevados a  $\frac{1}{2}$ .

Mencionaré finalmente, que guías clínicas de distintas sociedades científicas, han propuesto fórmulas diferentes para la corrección del QT<sup>19-23</sup>.

En este terreno movedizo, de la medida del intervalo QT, y de los métodos propuestos para su corrección, nuestra tesis pretende aportar algunos sólidos puntos de anclaje. Revisaremos las principales fórmulas para la obtención del intervalo QT corregido que se utilizan en la clínica, analizando su aplicación en varias poblaciones, para elaborar un modelo teórico que nos permita conocer cómo funcionan las distintas fórmulas, y por qué corrigen mejor o peor en distintos grupos de sujetos. Propondremos finalmente, y esa es la principal aportación práctica de esta tesis, una nueva fórmula original, muy sencilla, con potencialidad para convertirse en el estándar clínico de la determinación del intervalo QT corregido.

Pero antes haremos una breve revisión del intervalo QT, repasando su significado electrofisiológico y su relevancia clínica, para acabar centrándonos en los métodos de medida y corrección.

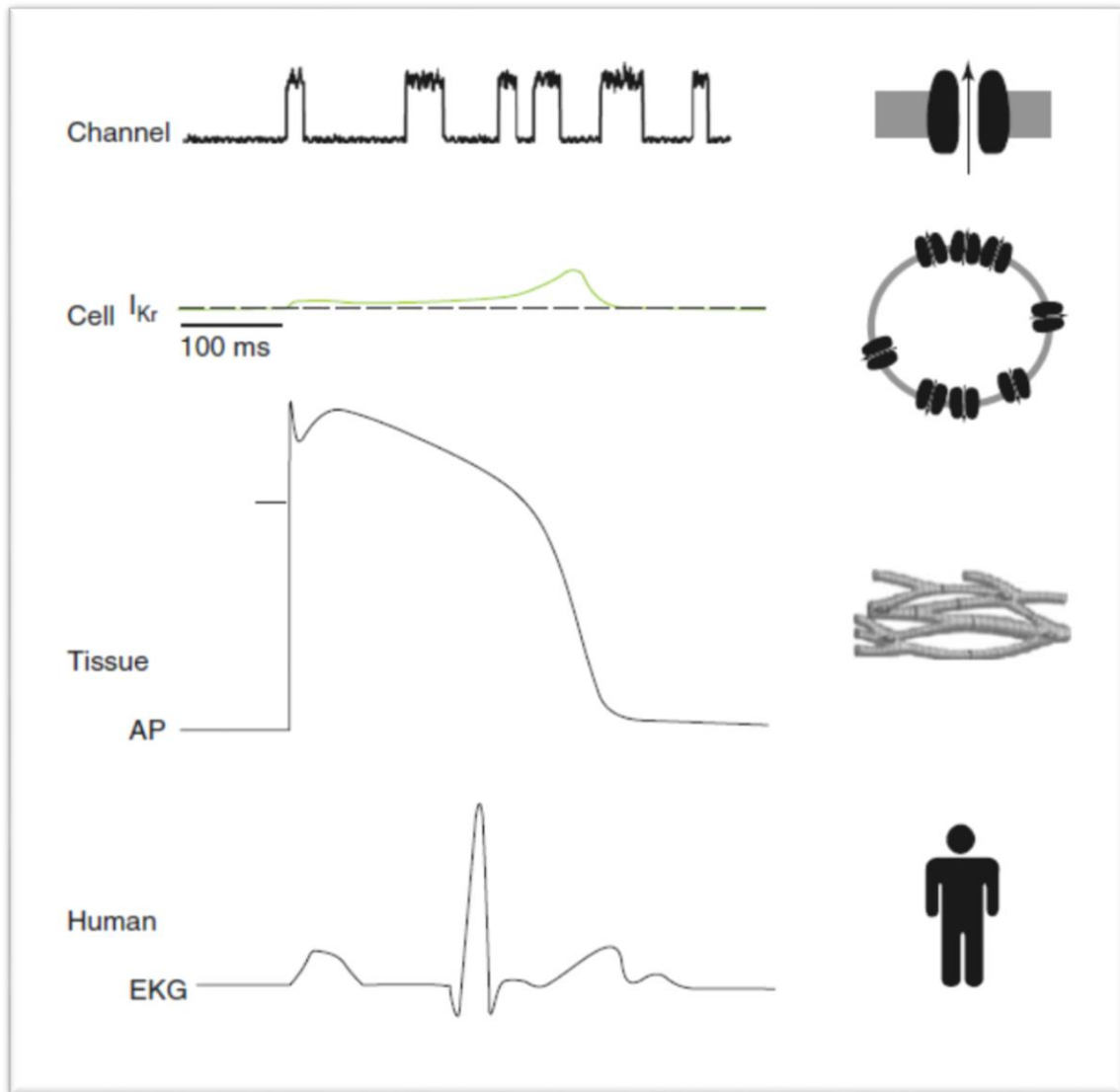
## El intervalo QT

### De los canales iónicos a la célula M

Podemos decir que la primera determinación del intervalo QT, “avant la lettre”, la realizaron Burdon-Sanderson y Page<sup>24</sup> en 1880, al medir la duración de la sístole eléctrica de corazones de rana y tortuga. En ese mismo laboratorio de Oxford, obtuvo AD Waller<sup>25</sup> el primer registro electrocardiográfico en humanos, y propuso una nomenclatura para los eventos eléctricos cardiacos. Llamó “A” a la actividad eléctrica auricular y “V I” y “V II” a la despolarización y repolarización ventriculares<sup>26</sup>. Como sabemos, estos términos no han perdurado, y fue Einthoven quien unos años después, dio a las ondas electrocardiográficas su nombre actual, y acuñó el término intervalo QT<sup>27</sup>.

El intervalo QT refleja la duración global de la sístole eléctrica de los ventrículos. Es por tanto una representación de la despolarización y repolarización del miocardio ventricular. Evidentemente, la actividad eléctrica del corazón es un fenómeno demasiado complejo, como para poder ser descrito por un solo parámetro<sup>28</sup>. En especial, la repolarización comprende una sucesión de eventos que ocurren de forma heterogénea y no lineal a lo largo de la pared del ventrículo<sup>29</sup>. A pesar de estas limitaciones, y aunque en el horizonte aparecen nuevas tecnologías que prometen caracterizar mejor la repolarización y el riesgo arrítmico de los pacientes<sup>13,30</sup>, la medida del QT continúa siendo una herramienta clínica fundamental<sup>31</sup>.

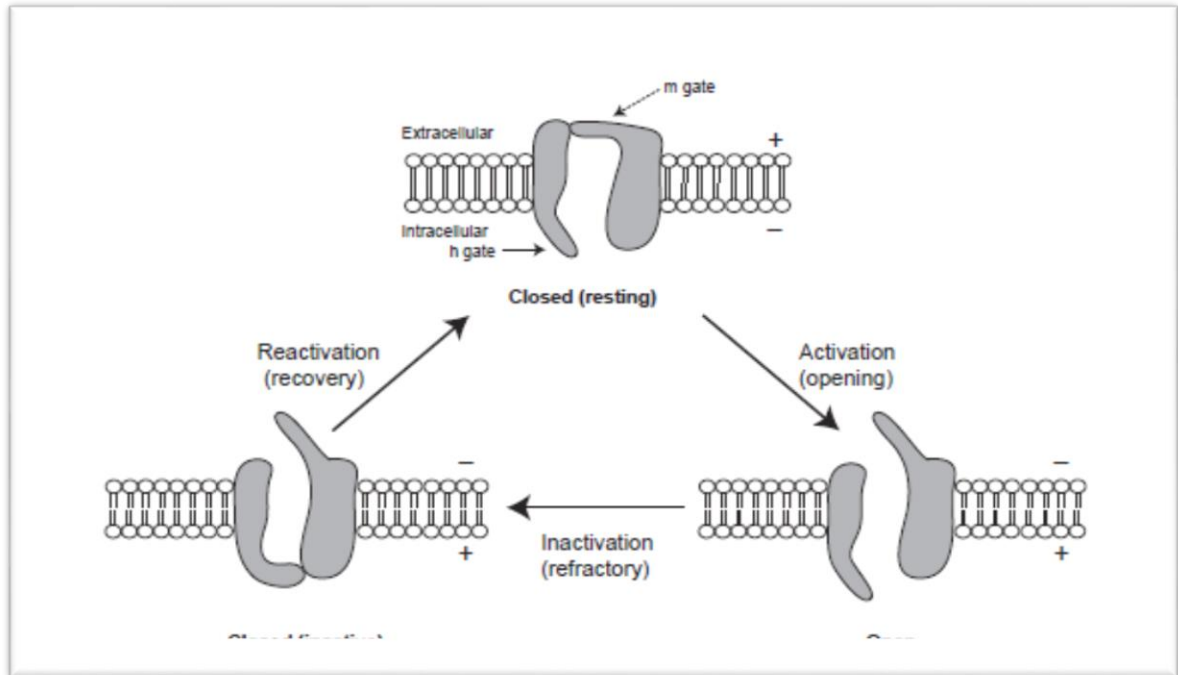
En general, es la prolongación de este intervalo, congénita, o adquirida la que se ha asociado a eventos cardiovasculares. Más recientemente<sup>32</sup> se ha visto también que el QT corto se asocia a problemas arrítmicos similares.



La figura anterior<sup>33</sup> ilustra magníficamente la relación del intervalo QT con el potencial de acción miocárdico. El potencial de acción de la célula cardíaca<sup>34</sup>, es más prolongado y complejo que el de las neuronas o el músculo esquelético. Es el resultado de la apertura y cierre coordinados de diferentes canales, que regulan el flujo iónico (Na, K, Ca,...), a través de la membrana<sup>35,36</sup>. La importancia de las diferentes corrientes iónicas, varía en los distintos tipos de células cardíacas, lo que explica su heterogeneidad en términos electrofisiológicos.

La mayoría de las corrientes iónicas implicadas en la despolarización y repolarización cardíacas, se hace a favor de gradientes electroquímicos, por lo que no requieren aporte de energía. Los movimientos de iones son facilitados y “organizados” por proteínas de membrana, que contienen poros con selectividad para el paso preferente de un solo tipo

de ión (ej  $\text{Na}^+$ ). Estos complejos proteicos se denominan canales iónicos, y pueden encontrarse en tres estados conformacionales<sup>34</sup>: abierto, inactivo (refractario), y cerrado. La transición entre estos estados puede deberse a diferentes estímulos, pero lo más frecuente, es que se abran al sentir un voltaje transmembrana determinado (voltage dependent gating).



El potencial de acción de una célula contráctil ventricular consta de cinco fases<sup>34,36,37</sup>. En la fase 4, reposo, el potencial transmembrana es de unos  $-90$  mV. Este gradiente de potencial, es mantenido fundamentalmente por la salida de potasio de la célula, mediada por la corriente  $I_{k1}$  (Inward rectifying current). El canal que permite esta corriente es molecularmente muy sencillo, con 2 hélices alfa transmembrana, y filogenéticamente muy antiguo. Fue el primer canal de potasio que se describió, de ahí su nombre. En esta fase es importante también la bomba Na-K adenosin trifosfatasa, que obteniendo energía de la hidrólisis del ATP, introduce activamente 2 iones K en la célula por cada 3 iones de Na que saca al espacio extracelular. Obviamente, la bomba es electrogénica contribuyendo a la electronegatividad del interior celular.

La fase 0, despolarización rápida, se debe a la apertura rápida y transitoria del canal de sodio, con lo que este ion entra en la célula a favor de su gradiente electroquímico e invierte el potencial de membrana. El canal se inactiva en unos pocos milisegundos, por lo que el flujo iónico es intenso pero muy breve. El canal de sodio Nav 1.5 es una única cadena polipeptídica compleja, organizada en cuatro dominios homólogos, cada uno con seis hélices transmembrana. Las mutaciones en este canal que dificultan su inactivación, están implicadas en la génesis del síndrome LQT3, y las mutaciones que disminuyen su funcionalidad provocan síndrome de Brugada. En esta fase, se activa también la corriente de calcio  $I_{CaL}$ , que es mucho menos intensa que la de sodio, pero permanece activa hasta el final de la fase de meseta.

La fase 1, repolarización precoz rápida, es producida por una corriente repolarizante llamada  $I_{to}$ . Esta corriente tiene al menos cuatro componentes, tres mediados por canales de potasio ( $Kv$  1.4,  $Kv$  4.2 y  $Kv$  4.3) con diferentes cinéticas, y el cuarto por el ion cloro a través del  $ClCa1$  activado por la entrada de calcio. Los canales de potasio  $Kv$ , están implicados en el remodelado y la memoria eléctrica. Los canales de cloro, son fosforilados por la protein kinasa A, y contribuyen al acortamiento de la duración del potencial de acción tras la estimulación simpática.

La fase 2, meseta, se debe a que la entrada de calcio  $I_{CaL}$  se equilibra con dos corrientes de salida de potasio,  $I_{ks}$  e  $I_{kr}$ . La entrada de calcio en este momento inicia la contracción de la célula. La corriente  $I_{kr}$  es importante al comienzo de esta fase, y la  $I_{ks}$  se activa más tarde para ser determinante en la fase 3.

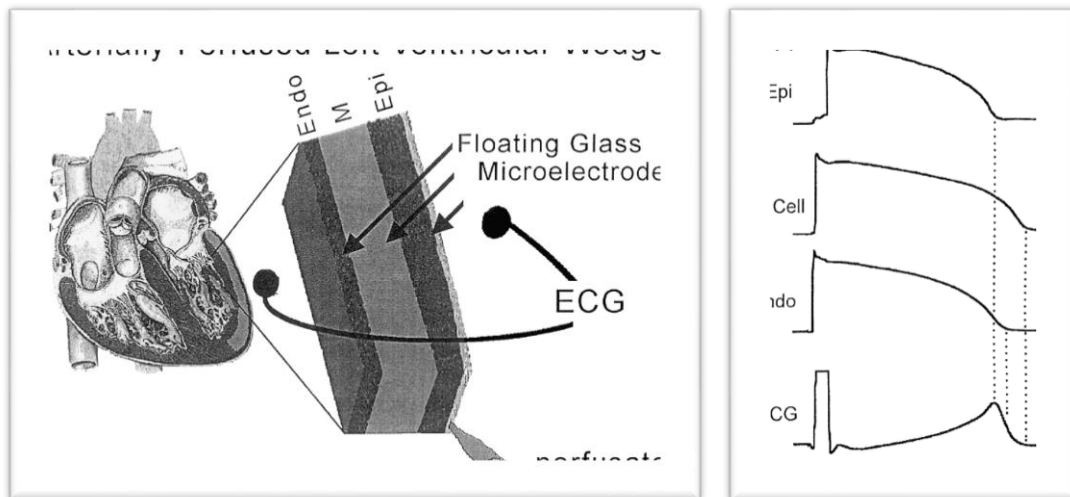
La fase 3, repolarización rápida, se produce cuando la corriente de calcio se inactiva, y predominan las dos corrientes de salida de potasio,  $I_{Ks}$  y  $I_{Kr}$ . Los canales de potasio son parecidos al de sodio, aunque son tetrámeros no unidos covalentemente. La incompleta inactivación de estas corrientes durante la taquicardia, es uno de los mecanismos que explican la relación intervalo- frecuencia cardiaca, que en definitiva se traduce en la relación QT vs RR, de la que hablaremos mucho en adelante. La acción de las hormonas sexuales sobre los canales de potasio explica las diferencias de género en la duración del intervalo QT<sup>38</sup>. Luego veremos que las mutaciones que disminuyen la función de los

canales  $I_{Ks}$  y  $I_{Kr}$ , son responsables de los tipos 1 y 2 de SQTL, y la mayoría de los fármacos que alargan el intervalo QT, y provocan torsades de pointes actúan sobre la corriente  $I_{Kr}$ <sup>39</sup>. Esta especial susceptibilidad a la acción farmacológica, que no comparten otros canales, es debida a una peculiar disposición del poro, en el que quedan atrapadas las moléculas del fármaco, provocando su oclusión<sup>36,40</sup>.

Hemos visto brevemente, cómo las distintas corrientes iónicas determinan la forma del potencial de acción, lo que es fundamental para entender el origen del intervalo QT, y su papel en la arritmogénesis. Hemos comentado también, que el tipo y densidad de los canales iónicos, son distintos en las diferentes áreas cardiacas, lo que explica su heterogeneidad electrofisiológica.

Tradicionalmente se asumía, que del mismo modo que la activación ventricular tiene un determinado patrón espaciotemporal, que establece con bastante precisión la morfología del QRS, existía otro patrón de la repolarización, que nos permitiría entender la duración del intervalo QT, y la forma de la onda T. Por ejemplo, el hecho de que la polaridad del QRS y la onda T sean en general concordantes, se justificaba de forma un poco vaga, afirmando que la despolarización y la repolarización, tenían direcciones opuestas, y trabajos experimentales mostraron, que los potenciales de acción del ápex ventricular son más largos que en los segmentos basales<sup>41</sup>. Así se explicaba la morfología de la onda T, y se sugería que los retrasos de la repolarización en algunas regiones, eran responsables del alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma.

En los últimos años, este paradigma se ha ampliado, con el reconocimiento de que, desde el punto de vista electrofisiológico, existen diferencias importantes entre las distintas capas de la pared ventricular<sup>42-44</sup>.



La figura ilustra el método experimental<sup>44</sup>, para demostrar la heterogeneidad del potencial de acción en la pared ventricular, utilizando una cuña de miocardio perfundido. Al registrar los potenciales de acción unicelulares a distintas profundidades, se encuentran tres capas, claramente diferenciadas por la morfología y duración del potencial de acción: epicardio, endocardio y capa medioventricular. A este nivel, existen unas células, que histológicamente no son diferenciables del resto de los miocitos, pero que se caracterizan por presentar un potencial de acción, mucho más largo que las otras células contráctiles. Por otra parte, lo alargan aún más, en respuesta a la bradicardia y a los fármacos. Esta dispersión fisiológica de la repolarización en la pared ventricular, no es “per se” arritmogénica, pero si se ve potenciada por cualquier circunstancia sobreañadida, puede convertirse en sustrato de arritmias<sup>29</sup>.

La base molecular para el peculiar comportamiento de las células M<sup>45,46</sup>, es que tienen aumentadas las corrientes de despolarización (Na, Ca), y la corriente repolarizante de potasio I<sub>Ks</sub> disminuida, por el contrario, la corriente de potasio I<sub>Kr</sub> es normal. Es así fácil de entender, que los agentes farmacológicos que bloquean la corriente I<sub>Kr</sub>, tengan un gran efecto en estas células en que la corriente I<sub>Ks</sub> que podría suplirla está disminuida. Este modelo, en que es la hipo o hiperfunción de un canal, puede ser suplida por otros, está en la base del concepto de “reserva de la repolarización<sup>47</sup>”, que es útil para entender la arritmogénesis farmacológica.

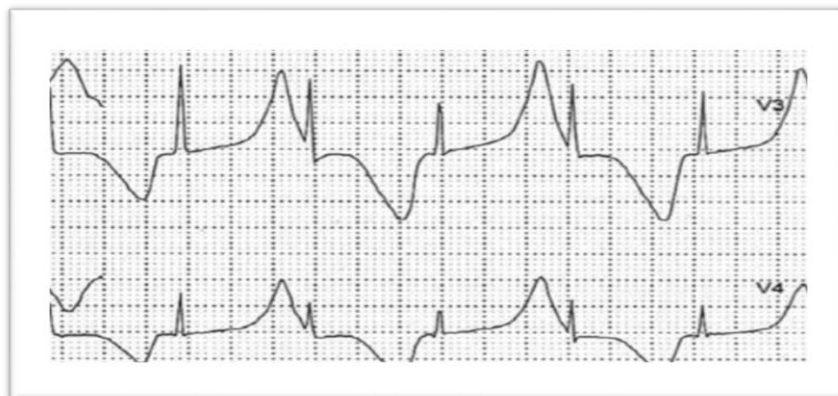
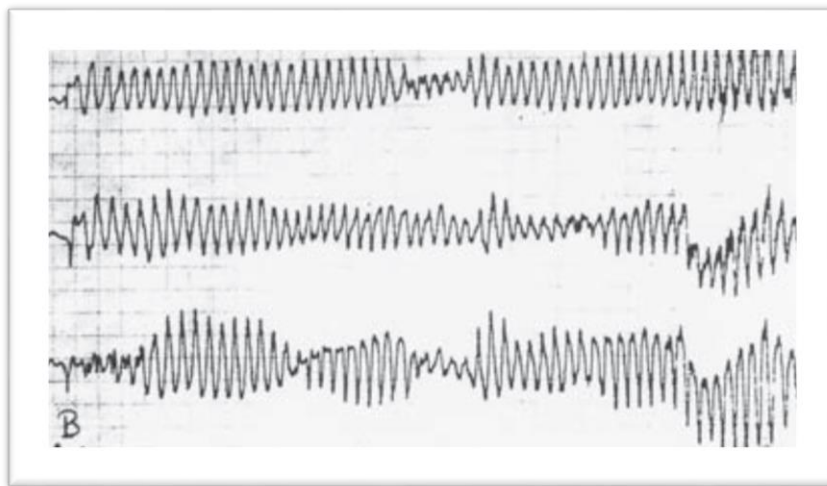
Podemos ver, que en el electrograma de la preparación, el vértice de la onda T se corresponde exactamente con el final de la repolarización epicárdica, mientras que el final

de la onda T, y por tanto del intervalo QT coincide con el final de la repolarización de la célula M. En el electrocardiograma de superficie la génesis de la onda T es más compleja, ya que depende de esta dispersión transmural, pero también del gradiente de repolarización apicobasal, y septolateral. Aun así, este sencillo modelo ha sido útil para explicar el mecanismo de la onda J, los desniveles del ST y los cambios de la onda T en distintas patologías<sup>48</sup>.

Y ahora, abandonaremos la fisiopatología para adentrarnos en la clínica.

## Síndrome de QT largo congénito

El síndrome de QT largo congénito<sup>12,49</sup>, es una alteración cardíaca hereditaria, causada por una mutación en alguno de los genes, que codifican las proteínas de los canales iónicos, responsables de la repolarización ventricular. Sus manifestaciones clínicas<sup>50</sup> fundamentales son palpitaciones, síncope, convulsiones y muerte súbita, con grados variables de prolongación del intervalo QT, y forma anómala de la onda T en el electrocardiograma. El mecanismo desencadenante del síncope y la muerte súbita, es una taquicardia ventricular polimorfa típica<sup>51</sup> (torsade de pointes), que se inicia en un foco subendocárdico, creciendo luego en espirales transitorias y bifurcaciones, para finalmente, detenerse al llegar a zonas de bloqueo funcional<sup>52</sup>. Este mecanismo, explica el cambio de eje característico en el electrocardiograma, y su tendencia a la terminación espontánea. Otro hallazgo electrocardiográfico muy específico, es la alternancia de la amplitud o la polaridad de la onda T<sup>53</sup>.



Tradicionalmente, se describían dos tipos de fenotipos clínicos en esta entidad. La forma más común, es el síndrome de Romano-Ward<sup>7,8</sup>, que presenta herencia autosómica dominante, y no se asocia a ninguna otra malformación. La forma de herencia recesiva, y asociada a déficit sensorineural auditivo, denominada síndrome de Jervell and Lange-Nielsen<sup>6</sup> es mucho menos frecuente, y tiene peor pronóstico. El síndrome de Jervell and Lange-Nielsen representa el 1% de los casos de sordera congénita.

Salvo en esta entidad, el patrón hereditario del síndrome de QT largo congénito, es mendeliano autosómico dominante<sup>49</sup>, aunque las distintas mutaciones tienen diferente penetrancia<sup>36,54</sup>, entre el 25 y el 50%. Esta penetrancia variable, y el amplio espectro de severidad de la enfermedad, se deben a múltiples factores, genéticos y adquiridos. Incluso se ha demostrado, en una familia, el efecto modulador de la enfermedad por una región de ARN no traducida (3'UTR)<sup>55</sup>.

La prevalencia de la enfermedad clínica, en la población general, variaría entre el 0,5 y el 0,1 por mil. Teniendo en cuenta la baja penetrancia, y las manifestaciones clínicas sutiles, de algunas de las mutaciones, la frecuencia de los portadores de mutación debe ser bastante mayor<sup>2</sup>.

El QT largo congénito, ha sido una de las primeras enfermedades, en que hemos conocido con precisión, su sustrato genético y molecular. Una reciente revisión<sup>36</sup> enumera 15 subtipos dependiendo del gen implicado. Los tres primeros tipos descritos, representan la mayor parte de los casos y se asocian a peculiaridades clínicas y electrocardiográficas<sup>54</sup>:

- LQT1: Se produce por una mutación sin sentido, en el gen KCNQ1, que codifica la unidad alfa del canal iónico IKs. Representa el 35% de los casos clínicos. Los pacientes presentan episodios arrítmicos, desencadenados por la emoción o el ejercicio, especialmente la natación. Su electrocardiograma muestra un intervalo QT no demasiado alargado, con una onda T de amplia base. Tiene menos incidencia de síncope y muerte súbita, que los otros subtipos genéticos y en general, tiene una muy buena respuesta al tratamiento betabloqueante

- LQT2: Se produce por una mutación en el gen *KCNH2*, que codifica la unidad alfa del canal iónico  $IK_r$ . Responsable del 30% de los casos clínicos. Los episodios arrítmicos se desencadenan por estímulos auditivos, con más incidencia en el postparto (3-4 meses). El electrocardiograma muestra un intervalo QT alargado, con una onda T de baja amplitud, mellada o bifásica.
- LQT3: Se produce por una mutación en el gen *SCN5A*, que codifica la unidad alfa del canal iónico  $INa$ . Es menos frecuente que las anteriores. Los episodios arrítmicos ocurren durante el descanso y el sueño. El electrocardiograma presenta un QT muy largo, y una onda T estrecha y picuda.

Este esquema de correlación genética-clínica-electrocardiográfica es solo orientativo, y en la práctica, siempre utilizaremos test genéticos para hacer la clasificación definitiva de los pacientes. Por otra parte, dentro de un mismo subgrupo genético, las características clínicas y el pronóstico son distintos según la localización precisa de la mutación. Así, se ha visto en el subtipo LQT2 que las mutaciones en la región del poro tienen peor pronóstico que las que afectan a las regiones N o C terminales<sup>36</sup>.

A pesar de todos estos conocimientos, el diagnóstico del síndrome de QT largo congénito no es fácil<sup>50,56,57</sup>. Se ha propuesto un sistema de puntuación<sup>58</sup> (Schwartz score), con datos clínicos y electrocardiográficos, para facilitar el diagnóstico.

De los diez ítems que maneja este score, 6 están basados en el electrocardiograma, lo que reconoce la importancia de esta técnica en el diagnóstico. Utiliza el intervalo QT corregido por la fórmula de Bazett, y el criterio con puntuación más elevada es un QT corregido mayor de 480 milisegundos. Aparte de su valor diagnóstico, la duración del intervalo QT es un importante factor pronóstico, en los pacientes con SQTl congénito<sup>59</sup>. Un estudio ha demostrado que la corrección<sup>60</sup> con la fórmula de Bazett, es la mejor para la estratificación pronóstica en esta entidad.

Un tema recurrente en la literatura, y que ejemplificaba la primera cita de esta tesis, es la dificultad de diferenciar los episodios sincopales de las crisis epilépticas<sup>61,62</sup>. Por ello, se

recomienda realizar un electrocardiograma, a todo paciente que presenta un episodio convulsivo no febril.

No nos ocuparemos del tratamiento de esta enfermedad, y no describiremos algunos síndromes multisistémicos de QT largo (Andersen-Tawil, Timothy), ni el síndrome de QT corto congénito por su poca prevalencia.

Solo comentaremos, para terminar este apartado, que no está indicado el screening electrocardiográfico en recién nacidos normales<sup>63</sup>, pero sí se recomienda en los niños con sordera congénita.

## Síndrome de QT largo adquirido

El SQTL congénito recibe mucha atención en la literatura, porque la caracterización genética y molecular lograda en esta entidad, ha llegado a un nivel impensable en otras patologías, y en cierta medida, nos anticipa lo que será la medicina del futuro. Sin embargo, dada la baja prevalencia del SQTL congénito, su importancia en la práctica clínica diaria es escasa.

El SQTL adquirido es más frecuente<sup>64-66</sup>, y como en otro lugar anticipábamos, puede implicar a médicos de cualquier especialidad<sup>2</sup>.

Las primeras descripciones del SQTL adquirido farmacológico, “síncope quinidínico”, datan de hace casi 100 años<sup>67</sup>, y son muy anteriores a los primeros casos reportados de SQTL congénito.

La etiología más frecuente del SQTL adquirido es la farmacológica, pero es necesario recordar que hay otras muchas posibles causas de esta entidad<sup>11</sup>:

### **Cardiopatías**

Enfermedad coronaria. Síndrome de Tako-tsubo

Insuficiencia cardiaca

Miocardiopatía dilatada

Miocardiopatía hipertrófica

Hipertrofia ventricular izquierda

Hipertensión

Bradicardia severa

Miocarditis

**Trastornos metabólicos**

Hipopotasemia

Hipocalcemia

Hipomagnesemia

### **Hepatopatías**

Cirrosis

Fallo hepático

### **Enfermedad renal**

### **Trastornos endocrinos**

Hipotiroidismo

Hiperparatiroidismo	Encefalitis
Feocromocitoma	<b>Diabetes mellitus</b>
Hiperaldosteronismo	<b>Anorexia nerviosa. Ayuno</b>
<b>Patología intracraneal</b>	<b>Bulimia</b>
Hemorragia subaracnoidea	<b>Obesidad</b>
Accidente cerebrovascular	<b>Dieta líquida proteica</b>
Traumatismo craneal	<b>Infección por el virus HIV</b>

Aunque la mayor parte de estas situaciones, ocasionan alargamiento del intervalo QT y pueden provocar torsades de pointes, su mayor importancia, es como elemento coadyuvante en el desarrollo de arritmias inducidas por fármacos<sup>68</sup>.

El mecanismo fundamental, por el que los fármacos pueden provocar síndrome de QT largo adquirido, es la inhibición de la corriente iónica  $I_{Kr}$ <sup>69</sup>. Se ha visto que algunos de estos fármacos, pueden también afectar a la corriente tardía de sodio, lo que podría facilitar la génesis de postpotenciales precoces. Un estudio ha determinado el cociente, entre la concentración plasmática alcanzada por los fármacos, en el uso clínico habitual y la concentración a la que inhiben el 50% de la corriente rápida de potasio, encontrando una clara correlación entre este índice y la frecuencia de eventos arrítmicos<sup>70,71</sup>.

Aunque el alargamiento del QT es una condición para el desarrollo de torsades de pointes, algunos fármacos como la amiodarona, alargan significativamente el QT y tienen muy poca capacidad para desarrollar esta arritmia. Lo que probablemente se explica, por su acción sobre la corriente de calcio, y porque afecta de forma homogénea al potencial de acción de todas las células, disminuyendo la dispersión de la repolarización.

AZCERT, una organización sin ánimo de lucro dependiente de la Universidad de Arizona, y vinculada a la FDA's Safe Use Initiative, mantiene una página con un listado de los fármacos, que pueden estar implicados en el desarrollo de síndrome de QT largo adquirido<sup>72</sup>. Los clasifica en tres categorías. Fármacos con “riesgo conocido de TdP” son los fármacos que en circunstancias normales de uso pueden propiciar TdP. Los fármacos que alargan el intervalo QT pero para los que no hay actualmente evidencia de provocación de TdP, se clasifican como de “riesgo posible” de TdP. A partir de 2006, se define otra categoría, denominada de “riesgo condicional”, en la que se incluyen fármacos, que son sólo capaces de provocar TdP en situaciones específicas, como sobredosificación, alteraciones hidroelectrolíticas, bradicardia, o al asociarse a otros medicamentos.

Actualmente, la lista de estas tres categorías incluye 188 principios activos. El área terapéutica más representada es la psiquiatría, seguida por la patología cardiovascular, la patología infecciosa y la oncología. Algunos de los fármacos incluidos en esta lista son muy utilizados: en Estados Unidos, el 22% de los pacientes recibe algún fármaco con potencialidad para desarrollar TdP<sup>73</sup>, y en Alemania, el 59% de los pacientes que salen de alta de un hospital geriátrico, toma al menos un fármaco de estas tres categorías y casi el 30% recibe más de uno<sup>74</sup>.

En la mayor parte de los casos de Síndrome de QT largo inducido por fármacos, existe un factor de riesgo adicional que ha contribuido al desarrollo de la arritmia. En una revisión<sup>68</sup> de 249 episodios de TdP farmacológica, se encontró otro factor de riesgo para la arritmia en el 97% de los pacientes. La mayor parte de los casos (71%) se produjo en mujeres, el 40% presentaban enfermedad cardíaca estructural, casi el 30% tenían hipokaliemia en el momento de la arritmia, en el 19% el fármaco se empleó a dosis altas, y en el 20% se documentó historia previa de QT alargado.

En algunos pacientes, el desarrollo de TdP farmacológica realmente es el desenmascaramiento de una forma frustrada de SQTl congénito, en que el efecto de una mutación en los canales iónicos es compensada por las otras corrientes<sup>2</sup>. El sujeto tiene un QT normal en el electrocardiograma basal, pero su “reserva repolarizante<sup>47</sup>” está disminuida y la exposición a un fármaco o a una alteración electrolítica, es capaz de provocar arritmias. Se cree, que entre el 10 y el 28% de los pacientes con SQTl adquirido

farmacológico, tendrían predisposición genética, y se ha sugerido un sencillo score clínico para identificar a los portadores de mutación del SQTl congénito<sup>75</sup>.

Aunque es difícil dar datos precisos de la incidencia del síndrome de QT largo adquirido, se ha estimado que el uso de fármacos no cardiológicos con potencial para alargar el QT, causa más de 15000 muertes anuales entre Europa y Estados Unidos. Muchas de estas muertes podrían prevenirse si se reemplazara el uso de estos fármacos (ej. antibióticos macrólidos), por alternativas terapéuticas sin potencial arritmogénico<sup>2</sup>.

Basándose en los factores de riesgo que hemos considerado, se han propuesto distintos modelos, para predecir en pacientes ingresados, el riesgo de desarrollar SQTl adquirido, y se han publicado documentos de consenso y guías de práctica clínica para la prevención de la TdP<sup>19-21</sup>.

En general, debemos<sup>76</sup> establecer de forma individualizada el balance riesgo-beneficio, en aquellos pacientes que presentan más probabilidad de desarrollar TdP, y considerar el uso de fármacos alternativos sin riesgo arritmico. Es prioritario identificar y tratar las alteraciones hidroelectrolíticas, especialmente la hipokaliemia. Debe realizarse monitorización del intervalo QT antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente, cada 8 ó 12 horas, empleando el mismo sistema de registro electrocardiográfico, y la misma derivación para medir los intervalos. Se recomienda suspender la medicación si el QT corregido pasa de 500 milisegundos, o aumenta más de 60 milisegundos respecto al basal.

El tratamiento de los episodios arrítmicos agudos, se basa en el magnesio intravenoso, y aumentar la frecuencia cardíaca hasta unos 100 latidos por minuto, con marcapasos transitorio o isoproterenol. Se ha descrito el efecto beneficioso del potasio intravenoso, incluso en los pacientes con normokaliemia<sup>77</sup>.

## El intervalo QT como factor de riesgo en la población general

Hemos visto que la duración del intervalo QT es un factor pronóstico determinante, en los pacientes con síndrome de QT largo congénito y adquirido. A continuación exploraremos su papel pronóstico fuera de estas entidades.

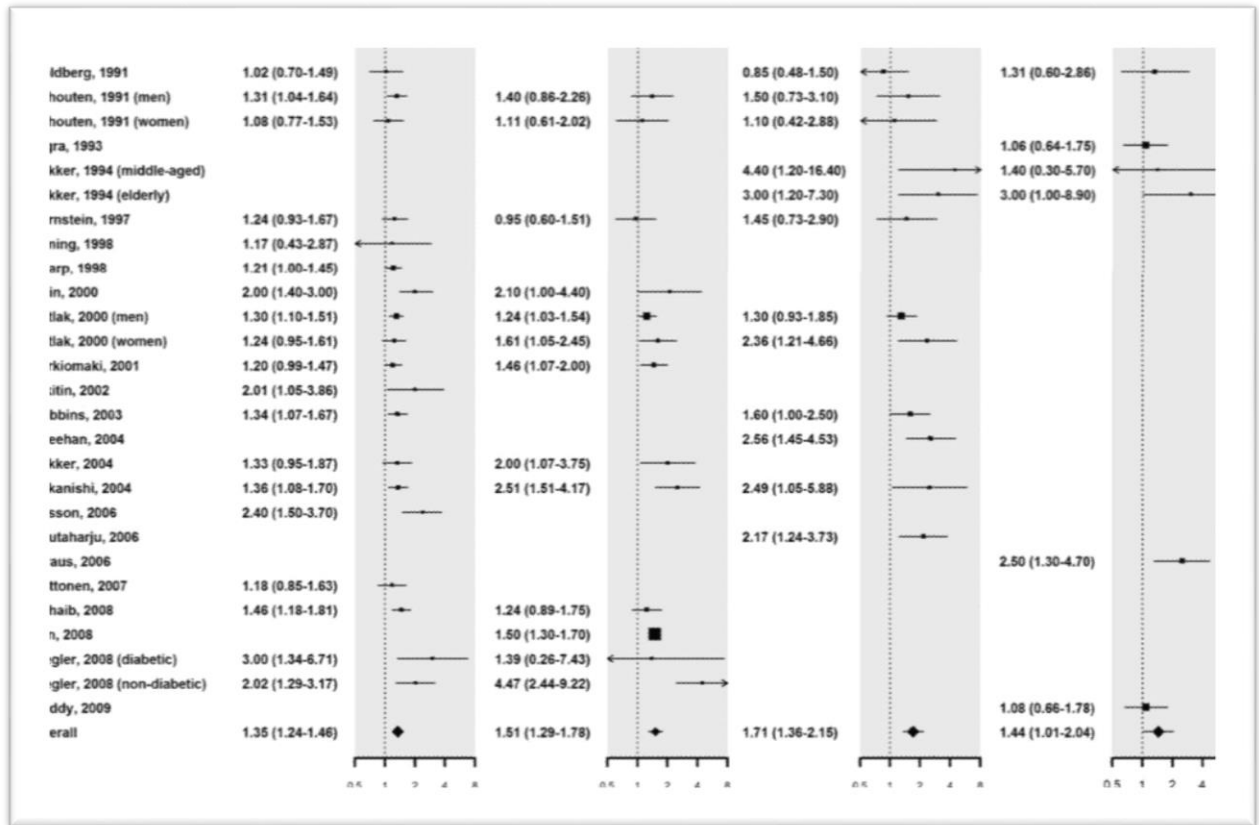
En esta línea, en 1978 apareció el primer trabajo que estudiaba el intervalo QT corregido en una población de pacientes con infarto previo<sup>78</sup>. Siguió a los pacientes durante 7 años, realizando electrocardiograma cada dos meses, para encontrar que los pacientes con QTc mayor de 440 tenían el doble de riesgo de muerte súbita que aquellos con QTc menor.

En pacientes diabéticos, sin cardiopatía conocida, el cuartil con QTc más largo, presenta un riesgo de muerte súbita que triplica el del cuartil más bajo<sup>79</sup>.

Otros estudios, en pacientes hipertensos y pacientes con enfermedad renal terminal, han mostrado que el QTc es un predictor independiente de mortalidad<sup>80</sup>.

La relación entre la mortalidad y la duración del intervalo QT en la población general, se ha examinado en más de 20 estudios. Una revisión cualitativa de siete estudios prospectivos, concluyó en 2004, que no había datos suficientes para relacionar la duración del intervalo QT con la mortalidad<sup>81</sup>.

Un metanálisis sistemático, más reciente<sup>82</sup>, que incluye los datos de 23 estudios publicados de 1991 a 2009, llega a conclusiones muy distintas.



Encuentra “una asociación consistente entre el QT prolongado y un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular, coronaria y súbita. Concluyendo que la longitud del intervalo QT, es un determinante de la mortalidad en la población general”. Un aumento de la longitud del intervalo QT corregido de 50 milisegundos, multiplica por 1,5 la mortalidad coronaria

Otro estudio de los mismos autores, en que analizan los datos de 7828 individuos de ambos géneros, del Third National Health and Nutrition Examination Survey, seguidos durante más de 13 años, muestra resultados similares, confirmando el papel pronóstico del alargamiento del QT corregido en la población general<sup>83</sup>.

Además, observan por primera vez, que el QTc por debajo de la media, se asocia también a aumento de la mortalidad. Por tanto la relación de la mortalidad con la duración del intervalo QT corregido podría describirse como una curva en U, centrada en 390-400 milisegundos.

A estas alturas, nuestra conclusión es la misma que adelantábamos en la introducción de esta tesis: el intervalo QT es un instrumento muy útil en la evaluación del paciente. Desde luego es imprescindible para el diagnóstico y pronóstico de los síndromes de QT largo y para la monitorización del alto número de pacientes con riesgo de arritmogénesis farmacológica.

No hemos ocultado que la repolarización es un fenómeno complejo, del que todavía nos queda mucho por conocer, y que, obviamente, no puede ser descrito con un solo parámetro cuantitativo.

En los últimos años, se han propuesto más de 15 índices electrocardiográficos, para caracterizar de forma no invasiva la repolarización cardíaca, y cuantificar el riesgo arritmico<sup>30</sup>. Es muy probable, que la mayor parte de estos parámetros y tecnologías, mueran antes de llegar al uso clínico diario, cómo ha muerto, por ejemplo, la evaluación de la dispersión del intervalo QT<sup>4</sup>, pero al final surgirán, sin duda, otros métodos que ampliarán nuestro conocimiento y mejorarán el manejo de los pacientes.

Pero hasta que llegue ese momento, como ha dicho un famoso arritmólogo<sup>31</sup>: Keep the QT interval!

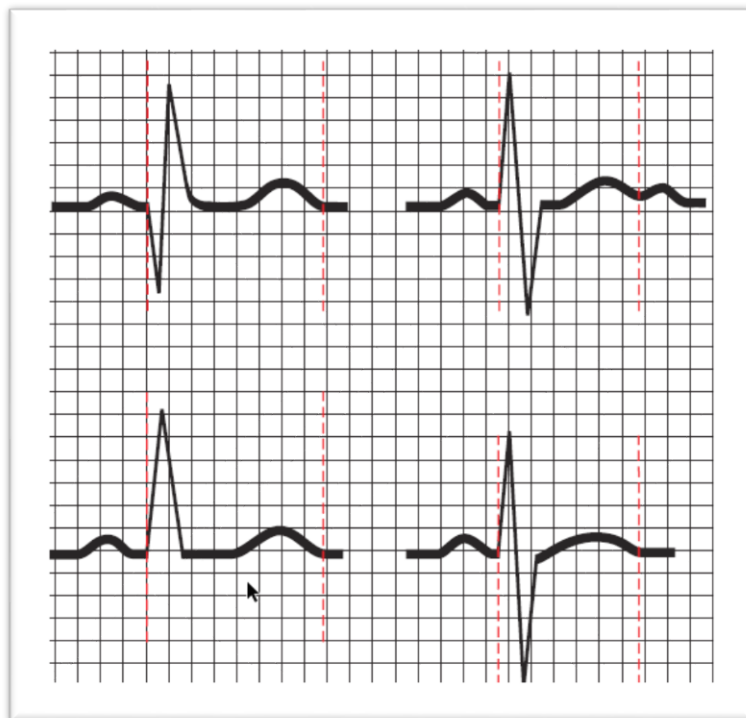
## Medida del intervalo QT

I often say that when you can measure what you are speaking about, and express it in numbers, you know something about it.

William Thomson, Lord Kelvin  
Popular Lectures Vol. I, p. 73

### Medida manual del intervalo QT

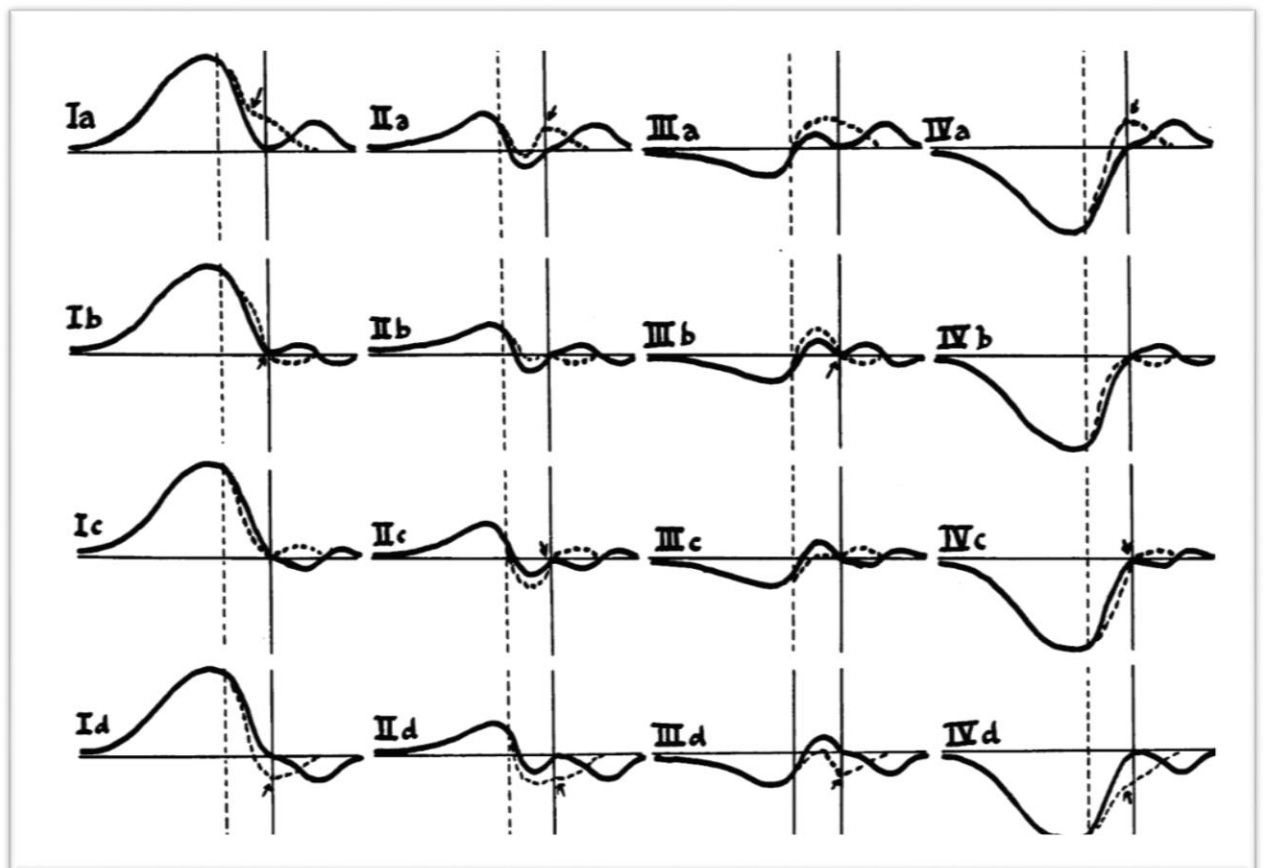
La propia definición del intervalo QT, como el tiempo desde el inicio del QRS hasta el fin de la onda T, parece ofrecer un procedimiento inequívoco para su medida. Pero como veremos, “esta ingenua definición está llena de problemas<sup>84</sup>”. Este es el clásico método de Lepschkin y Surawicz<sup>85</sup> que aparece ilustrado en la figura.



Una vez definido el inicio del QRS y el final de la onda T, la medición puede hacerse con compás o lupa de aumento sobre el registro en papel, o con software específico en pantalla, tras digitalizar el electrocardiograma

En general, es fácil marcar el comienzo del QRS, pero puede no resultar tan sencillo definir el punto en que termina la onda T, ya que ocasionalmente tiene un trayecto asintótico hasta la línea de base. En otras ocasiones, el problema deriva de la presencia de una onda T bífida, o de una onda U que se superpone a la T.

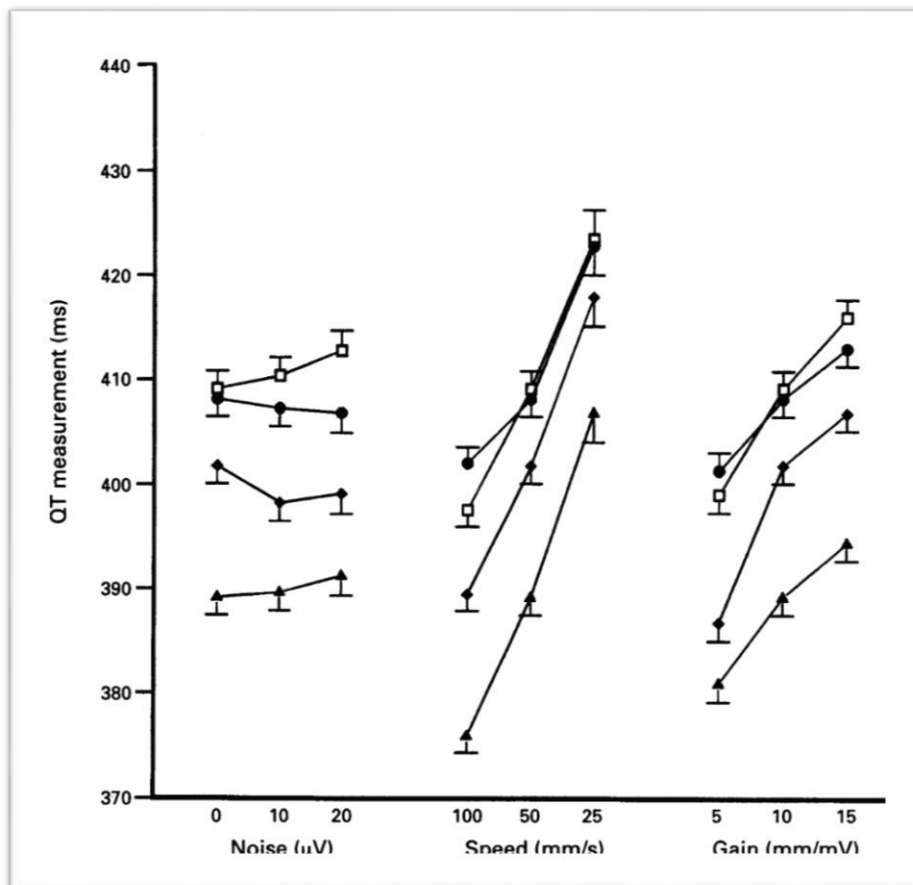
Como muestra la imagen, Lepeschkin y Surawicz<sup>85</sup> han catalogado, con minuciosidad de antiguo naturalista, las diferentes combinaciones de T y U que pueden dificultar la medición del intervalo QT.



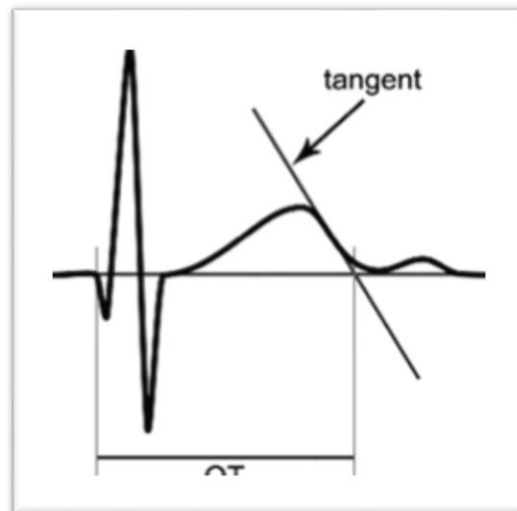
Estas dificultades explican, que la variabilidad intra e interobservador de la determinación del intervalo QT, sea considerable<sup>86</sup> (del 2 al 5%), y que en el estudio CSE<sup>87</sup>, en el que

varios cardiólogos, marcaron los puntos de referencia (P, QRS, T) en una muestra de 250 electrocardiogramas, la determinación del fin de la onda T, fue la que presentó más variabilidad. Sorprendentemente, el uso de tabletas digitalizadoras no mejora la precisión de las medidas<sup>88</sup>.

Por otra parte, la medición del intervalo QT es afectada significativamente por algunas características técnicas del electrocardiograma, como la velocidad y la ganancia del trazado. En cambio, la presencia de ruido en la señal electrocardiográfica influye poco en la determinación. Murray et al<sup>89</sup> encuentran que la duración estimada del QT, aumenta de media 8 milisegundos al aumentar la ganancia de 10 mm/mV a 20 mm/mV, y aumenta 16 milisegundos si reducimos la velocidad del papel de 100 a 25 mm/s.



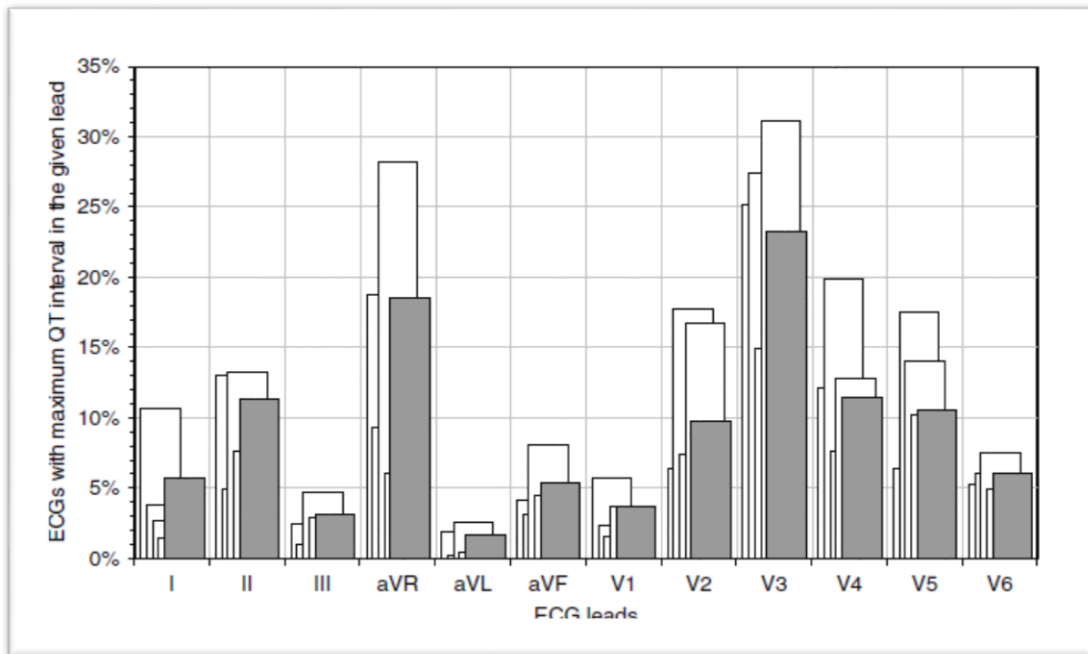
Para resolver estos problemas, y mejorar la reproducibilidad de las medidas, se ha recomendado emplear el llamado método de la tangente<sup>90</sup>, para medir el intervalo QT. Curiosamente, este método se sugirió inicialmente, como un recurso vicariante para aquellos casos, en que la fusión de la ondas T y U dificultaba determinar el fin de la onda T<sup>85</sup>. En esencia, el método consiste en trazar una línea tangente al brazo descendente de la onda T en el punto de máxima pendiente, y se define el intervalo QT como la distancia entre el inicio del QRS y la intersección de la tangente con la línea de base.



Este método es fácil de enseñar, proporciona resultados razonablemente reproducibles y es cada vez más recomendado. Debe tenerse en cuenta que, en general, el método de la tangente proporciona unas estimaciones del intervalo QT inferiores al procedimiento clásico<sup>91,92</sup>.

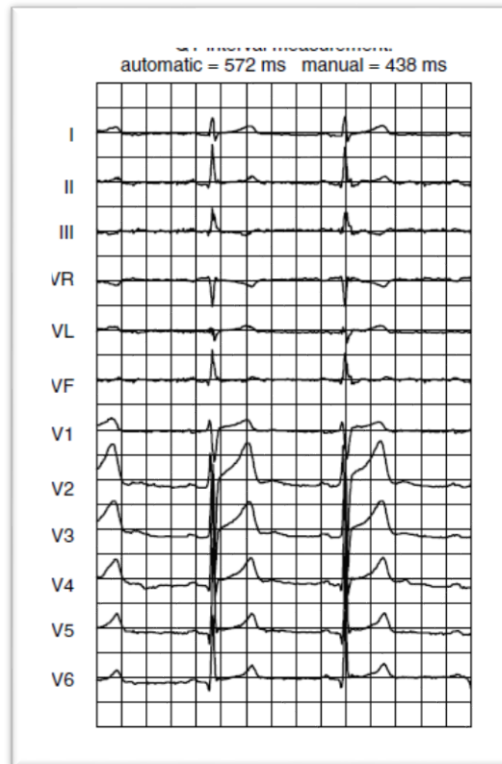
A la vista de la dificultad en definir precisamente el final de la onda T, se ha propuesto, como alternativa, utilizar la medida del intervalo QTp<sup>93</sup>, que va del inicio del QRS al pico de la onda T. Esta iniciativa ha tenido poco éxito, porque ignora el intervalo T pico a T final, que probablemente es muy relevante como indicador de la heterogeneidad de la repolarización y predictor del riesgo arrítmico.

Otro problema que se ha planteado al medir el intervalo QT, es que es diferente en las distintas derivaciones electrocardiográficas. Bazett realizó sus mediciones en D II, y tradicionalmente, se ha recomendado utilizar esta derivación, porque la onda T tiene en general alto voltaje, la onda U es poco prominente, y se suponía que contenía el intervalo QT más largo. Hoy sabemos que pocas veces se registra en D II, el valor más prolongado del QT<sup>94</sup>.



Otros autores han propuesto medir el intervalo QT, en cualquier derivación que tenga una T bien visible, con final claramente definido<sup>20</sup>. La guía AHA ACC 2009<sup>22</sup>, recomienda medir el QT en V2 - V3, que son las derivaciones donde generalmente es más largo. Si la onda T es aplanada o se superpone a la onda U, se debe medir en II, aVL o aVR.

A pesar de todas estas limitaciones, la determinación manual, o la supervisión del intervalo QT es imprescindible como control de calidad de las mediciones automáticas de los registros electrocardiográficos, para evitar errores groseros de la máquina<sup>95</sup>.



Así aparece reconocido en el documento de consenso de estandarización e interpretación del electrocardiograma de la Sociedad Americana del Corazón, y en otras guías<sup>20-22</sup>. Las normas reguladoras de seguridad de fármacos, también obligan a una monitorización manual de las determinaciones del QT obtenidas por algoritmos automáticos<sup>96,97</sup>.

## Medida automática del intervalo QT

Actualmente, casi todos los electrocardiógrafos proporcionan de forma automática, la medición del intervalo QT. Los avances en este terreno han sido importantes, y son cada vez menos frecuentes los errores groseros como el mostrado en la figura anterior.

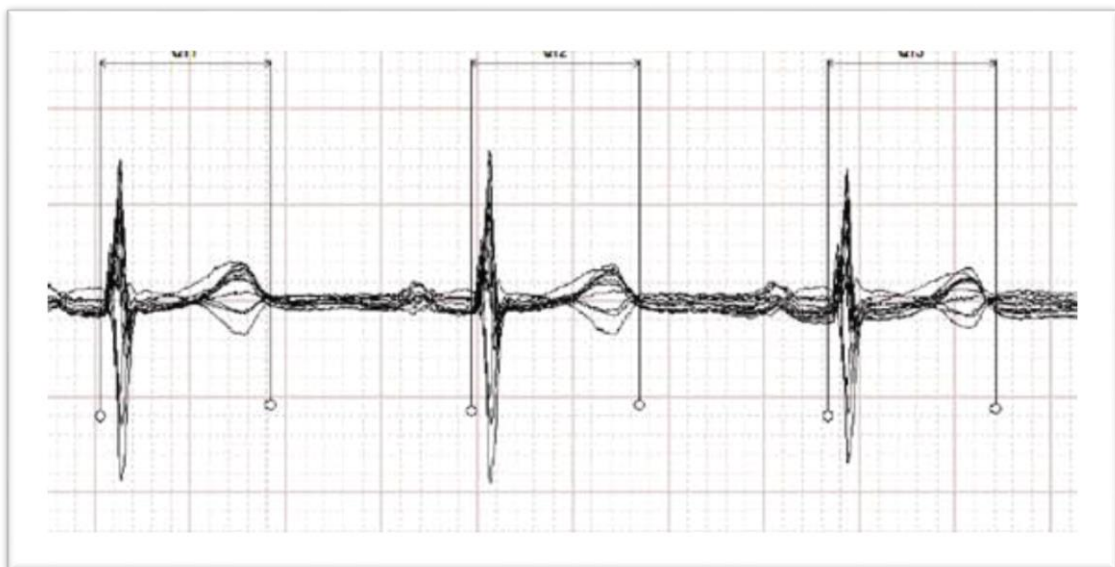
Varios de los estudios poblacionales que comentaremos en esta tesis han incluido a miles de sujetos, y no se podrían haber realizado sin sistemas de automatización de la medida del QT.

Repasaremos, de forma general, los varios algoritmos que emplean los distintos fabricantes, y examinaremos, con más detenimiento, el algoritmo DXL de Philips, que es el que nosotros hemos utilizado.

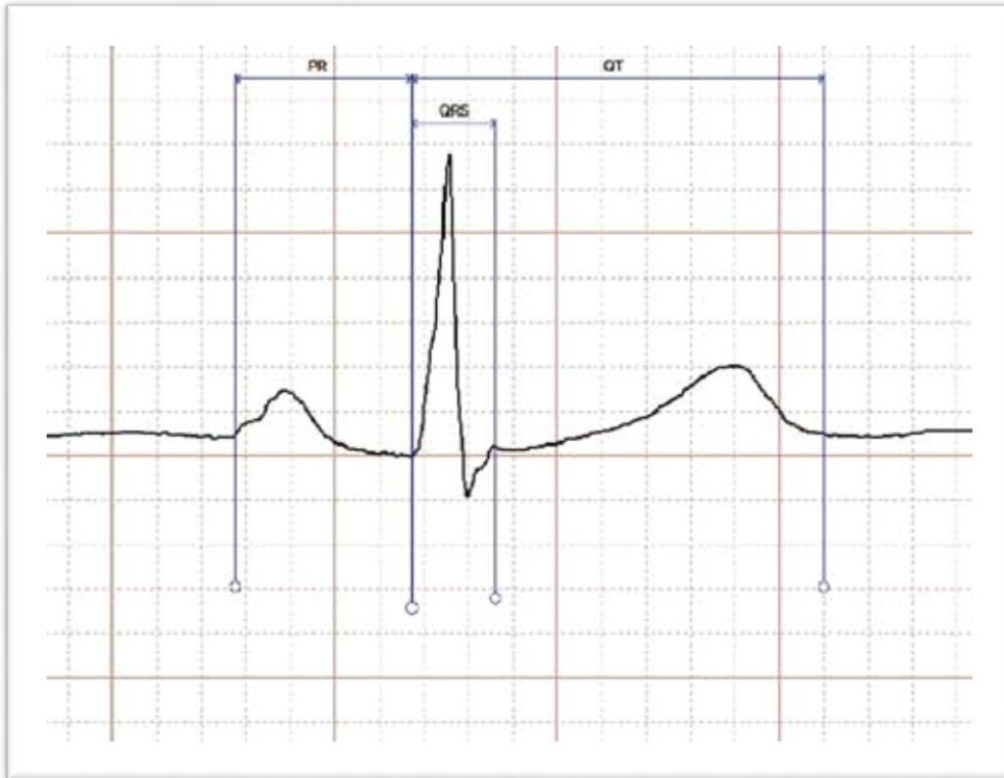
Los dos grandes problemas de la determinación manual del intervalo QT: definir el final de la onda T, y seleccionar una derivación en la que medir los intervalos, son también los problemas fundamentales de la determinación automática del QT, y cada fabricante ha derivado soluciones propias y sustancialmente diferentes. Este punto es básico a la hora de entender y comparar los resultados de determinaciones del intervalo QT en estudios realizados con distintas marcas de electrocardiógrafos.

Para el problema de cuál de las 12 derivaciones standard se utiliza en las mediciones, se han dado dos tipos de soluciones<sup>98</sup>.

Algunos algoritmos crean un complejo mezcla, superponiendo todas las derivaciones, una especie de QRST virtual, sobre el que miden el QT, definido como el intervalo desde el inicio al final de la actividad eléctrica ventricular. Las ventajas de este procedimiento, combinando todas las derivaciones, es que aumenta la relación señal/ruido y proporciona una estimación global del intervalo QT.



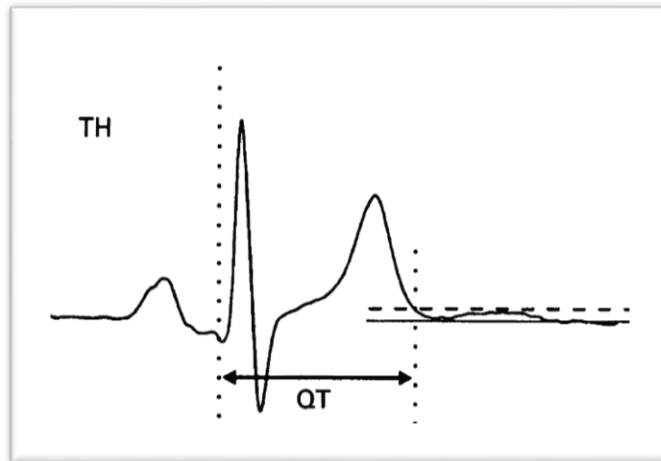
Otros algoritmos miden el QRS en las distintas derivaciones, y luego eligen el QT más largo o representativo<sup>99</sup>, tras desechar para el análisis las derivaciones que puedan presentar dificultades para determinar el final de la onda T.



El algoritmo DXL de Philips pertenece a este grupo. Utiliza un procedimiento de alfa trimming y una medida de tendencia central, para determinar el QT mediano de las ocho derivaciones más representativas. Argumentan, que en los métodos globales, el complejo virtual global del ECG puede contaminarse por la presencia de ruido en alguna de las derivaciones, y, por otra parte, este método proporciona un valor del QT en una derivación concreta, lo que en definitiva es más parecido al método manual de medición del QT.

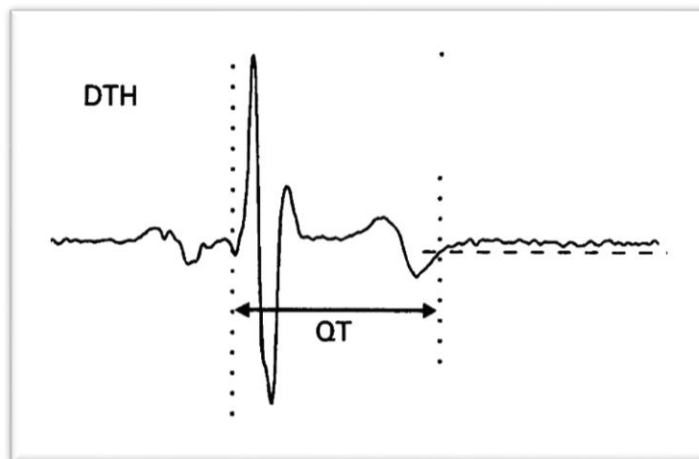
Al otro problema fundamental, la determinación del final de la onda T, las respuestas han sido tan variadas como imaginativas.

El abordaje más sencillo e intuitivo, método “threshold”, es definir el fin de la onda T como el punto en que la onda T alcanza un valor predeterminado (threshold) próximo a la línea de base<sup>100</sup>.

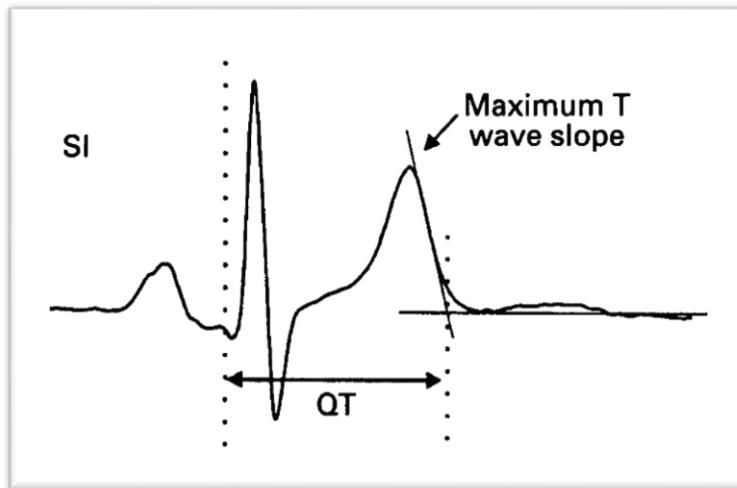


Obviamente, este procedimiento es similar a la determinación tradicional manual. La desventaja de este método es que es muy sensible al ruido, a los desplazamientos de la línea de base, y a los filtros implementados en la señal.

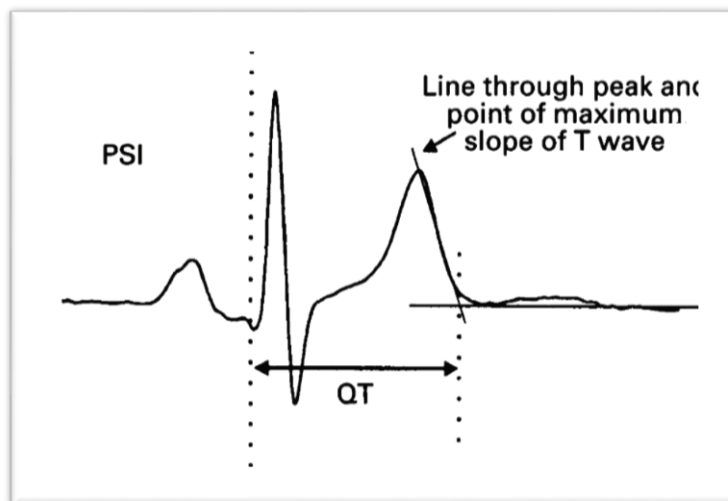
Un método relacionado, “differential threshold”, mide el final de la onda T, en la intersección del threshold con la primera derivada de la señal QRST.



Otro método, “slope intercept”, marca el fin de la onda T, en la intersección de la línea de base con la tangente trazada al ramo descendente de la T, en el punto de máxima inclinación. Para trazar la tangente se ajusta una recta por el método de los mínimos cuadrados al entorno ( $\pm 30\text{ms}$ ) del punto de inflexión de la T.

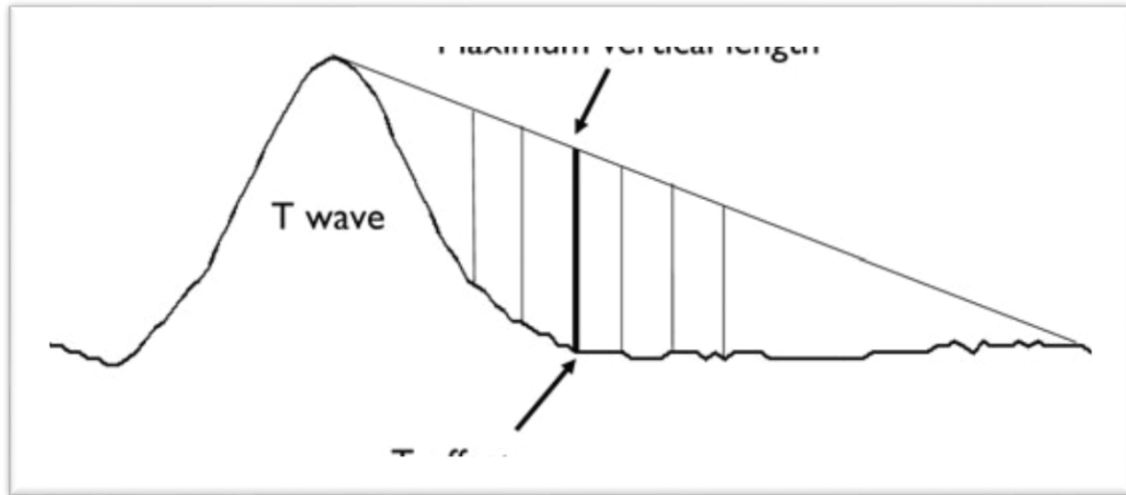


El método “peak slope intercept”, define el fin de la onda T, como el cruce de la línea de base con la línea trazada por el pico de la T y el punto de inflexión del brazo descendente de la T.



En general, los métodos basados en la pendiente tienen mejor reproducibilidad que los métodos “thresholds”, y dan valores menores para el intervalo QT<sup>91</sup>. Algunos fabricantes incorporan más de un algoritmo de determinación del QT en sus electrocardiógrafos.

Philips ha desarrollado un algoritmo propio, para determinar el final de la onda T, que es totalmente diferente de los que hemos comentado hasta ahora, y que ha implementado en sus aparatos de electrocardiografía, sistemas de análisis de Holter y sistemas de monitorización electrocardiográfica hospitalaria<sup>101</sup>. La figura ilustra el procedimiento: se traza una línea de inclinación arbitraria desde el pico de la T hasta la línea de base, el programa mide continuamente la distancia vertical entre esta línea y el trazado electrocardiográfico y en el punto en el que la distancia línea-trazado es máxima marca el final de la onda T.



El algoritmo de Philips se ha validado frente a la base de datos creada por el grupo CSE<sup>101</sup>. Los resultados sobrepasan, con mucho, los requerimientos mínimos establecidos para el equipamiento médico diagnóstico por la International Electrotechnical Commission. IEC 60601-2-51. En varios estudios independientes, las medidas del intervalo QT fueron comparables a las obtenidas por otros algoritmos comerciales<sup>102</sup>.

Como luego veremos, nosotros hemos utilizado un electrocardiógrafo Pagewriter Philips que emplea este algoritmo. Nuestra experiencia al supervisar los trazados de nuestro estudio es que es un algoritmo sólido que ofrece mediciones fiables.

Nos ha parecido pertinente, extendernos en los aspectos técnicos, que están detrás de la determinación automática de los intervalos electrocardiográficos, para que el lector pueda entender mejor, las importantes diferencias en las medidas de los intervalos QT, que se aprecian en los distintos estudios que luego comentaremos.

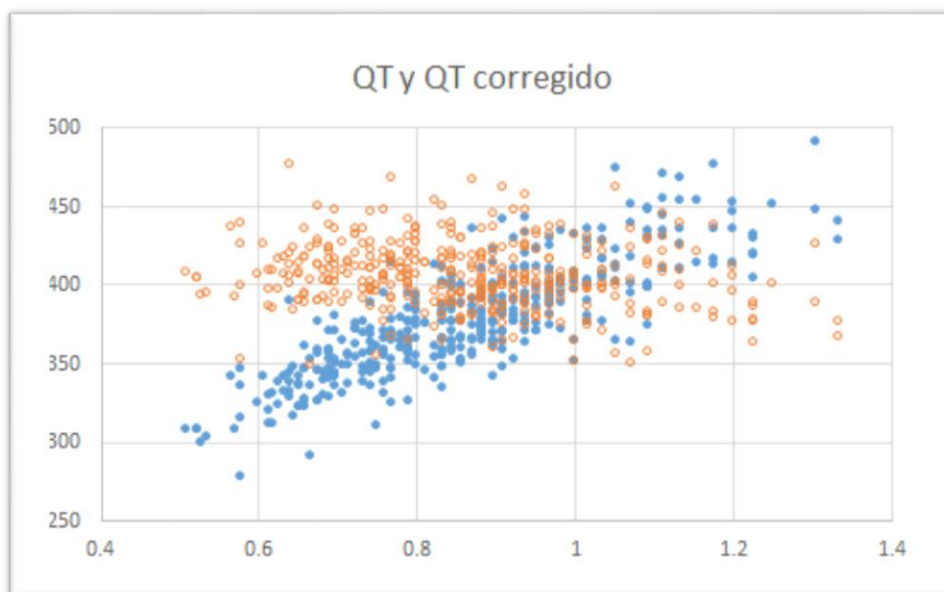
## Fórmulas para la corrección del intervalo QT

Beauty is the first test: there is no permanent place in this world for ugly mathematics.

*A Mathematician's Apology. G. H. Hardy  
London 1941.*

En páginas anteriores, hemos visto que la duración del intervalo QT depende de múltiples factores. La frecuencia cardíaca, que es un parámetro fácil de determinar y controlar, es responsable de casi el 70% de la variabilidad del intervalo QT. Por eso, en la interpretación del electrocardiograma, es habitual corregir la duración del QT en función de la frecuencia cardíaca. Para ello, lo más frecuente es utilizar una fórmula de corrección. En definitiva, lo que pretendemos es, ante un paciente con un intervalo QT a una determinada frecuencia cardíaca, estimar el QT que tendría ese paciente a una frecuencia de 60 latidos por minuto. Este valor del QT es lo que llamamos QT corregido.

En la figura, hemos representado como debe funcionar la corrección del intervalo QT con una fórmula ideal. La nube de puntos sólidos, que representa la relación del QT con el intervalo RR, y muestra una clara correlación positiva, se transforma en la nube de puntos huecos de QTc vs RR, donde esta correlación se ha perdido.



Es evidente, que la bondad de la corrección de una fórmula, será mejor cuanto más próxima a cero sea la pendiente de regresión de los valores del QTc frente a la frecuencia cardíaca, y la fórmula ideal de corrección, sería aquella con una línea de regresión de pendiente cero. De hecho, la pendiente de esta línea de regresión, nos ofrece una forma sencilla de cuantificar la “calidad de corrección” de una fórmula.

Para corregir el intervalo QT se han propuesto más de 30 fórmulas<sup>14</sup>. Una reciente revisión<sup>103</sup>, propone clasificar todas las fórmulas en dos grupos : fórmulas correctoras y fórmulas predictivas. Las primeras, como ya hemos dicho, proporcionan el valor del QTc, el intervalo QT que tendría el paciente a 60 latidos por minuto, las segundas dan el intervalo QT normal para una determinada frecuencia cardíaca, y ese intervalo debe compararse con el que medimos en el paciente.

Esta clasificación no nos parece muy sustancial, porque, matemáticamente, es fácil transformar una fórmula correctora en una fórmula predictiva, y viceversa. Como luego veremos, el paradigma de las fórmulas correctoras que es la de Bazett<sup>9</sup>, fue propuesta por su autor como una fórmula predictiva, y solo posteriormente se le dio su forma actual. Hoy fundamentalmente usamos fórmulas correctoras, aunque los nomogramas y los populares métodos de cálculo del QT de las reglas de electrocardiografía<sup>104</sup>, se basan en fórmulas predictivas.

Otra clasificación de las fórmulas, se basa en su naturaleza matemática. Así, la relación QT vs RR se ha modelizado de acuerdo a la siguiente lista de funciones matemáticas, que no pretende ser exhaustiva:

Modelo Lineal	$QT = \beta + \alpha * RR$
Modelo Hiperbólico	$QT = \beta + \alpha / RR$
Modelo Parabólico	$QT = \beta * RR^\alpha$
Modelo Logarítmico	$QT = \beta + \alpha * \ln(RR)$
Modelo Log desplazado	$QT = \ln(\beta + \alpha * RR)$
Modelo Exponencial	$QT = \beta + \alpha * e^{\alpha * RR}$
Modelo Tangente Hiperbólica	$QT = \beta + \alpha * \tanh(RR)$
Modelo Arc Tan Hiperbólica	$QT = \beta + \alpha * \operatorname{arccosh}(RR+1)$

Esta diversidad de modelos matemáticos, se explica porque realmente no hay una teoría fisiológica<sup>105</sup> que justifique la relación QT vs RR. En general, en este campo, una fórmula se desarrolla, estudiando la bondad de distintos ajustes matemáticos en una población determinada.

Doy a continuación algunas de las fórmulas que han recibido cierto eco en la literatura<sup>14</sup>, poniendo en negrita las cuatro que tienen aplicación clínica, y de las que nos ocuparemos más adelante.

**\*Bazett**      $QT_c = QT / (RR)^{1/2}$

**\*Fridericia**      $QT_c = QT / (RR)^{1/3}$

**\*Sagie (Framingham)**      $QT_c = QT + 0,154 (1 - RR)$

**\*Hodges**      $QT_c = QT + 1,75 (FC - 60)$

**\*Van de Water**      $QT_c = QT - 0,087 (RR - 1000)$

**\*Matsunaga**      $QT_c = \log (600) * QT / (\log RR)$

**\*Kawataki**      $QT_c = QT / RR^{0,25}$

**\*Mayeda**      $QT_c = QT / RR^{0,604}$

**\*Larsen y Skulason**      $QT_c = QT + 0,125 (1 - RR)$

\*Schlamowitz  $QT_c = QT + 0,205 (1 - RR)$

\*Wohlfart  $QT_c = QT + 1,23 (FC - 60)$

\*Boudolas  $QT_c = QT + 2,0 (FC - 60)$

\*Sagie  $QT_c = QT + 0.154 (1 - RR)$

\*Malik  $QT_c = QT/RR^{0,371}$

\*Lecocq  $QT_c = QT/RR^{0.314}$

Examinemos ahora, brevemente el contexto histórico, y las implicaciones de algunas de estas fórmulas.

Fórmula de Bazett.

Henry Cuthbert Bazett (1885–1950), nació en 1885 en Inglaterra, y falleció en 1950, de un ataque cardíaco, a bordo del transatlántico Queen Mary<sup>106</sup>. Desarrolló su labor profesional en los departamentos de fisiología de Oxford y Filadelfia. Trabajó fundamentalmente en los mecanismos de control de la temperatura, y en la regulación de la circulación y la volemia. Tuvo fama de profesor oscuro, y de investigador intrépido, que con frecuencia autoexperimentó, insertándose catéteres y sensores.

Sus investigaciones sobre la percepción de la temperatura y la termorregulación en ambientes fríos, le han valido que el UK Antarctic Place Names Committee haya dado su nombre a una pequeña isla antártida del archipiélago Biscoe.

Sin embargo, hoy Bazett es recordado por una fórmula<sup>9</sup> para la corrección del QT:

$$QT_c = QT / \sqrt{RR}$$

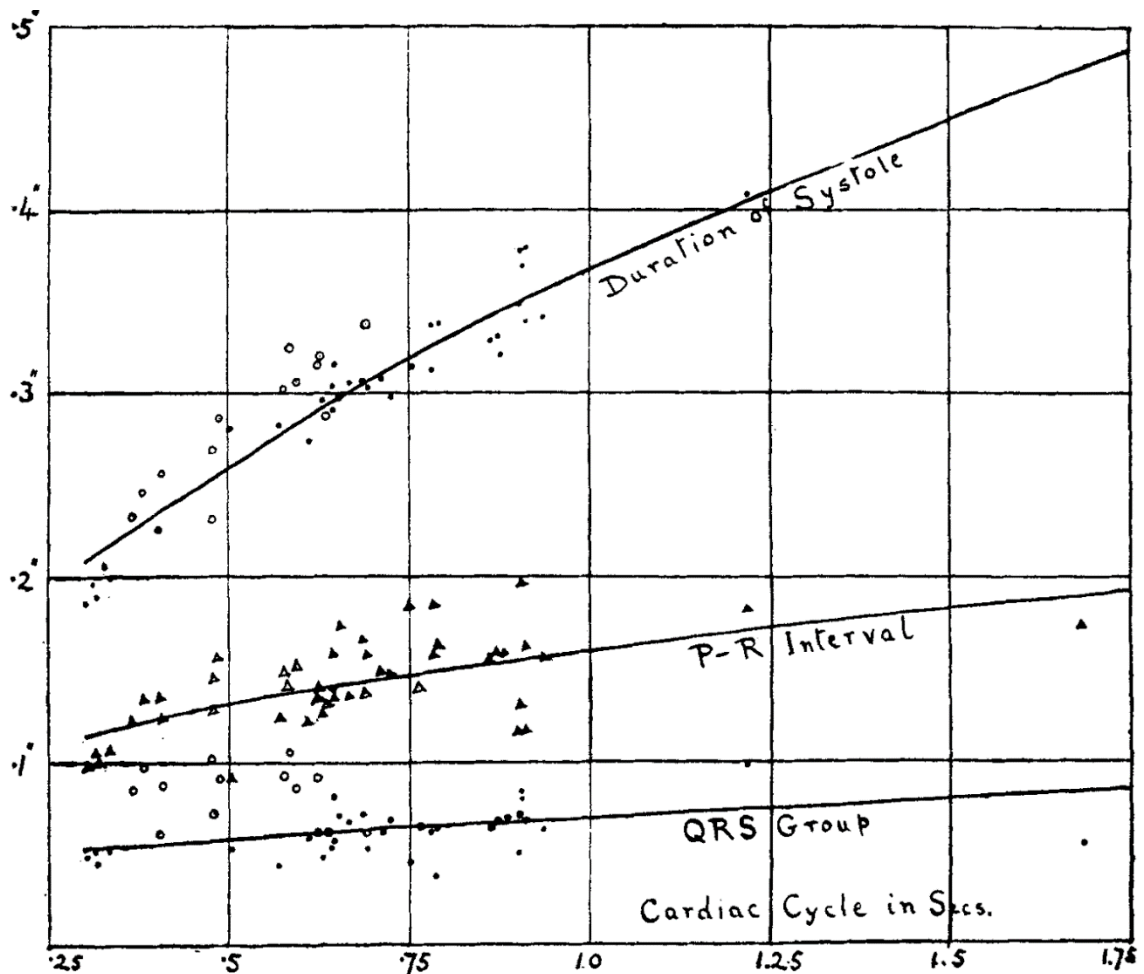
que, de forma no del todo justa, lleva su nombre<sup>107</sup>.

El conocimiento de que la duración de la sístole depende de la frecuencia cardíaca, es anterior a Bazett, e incluso a la invención de la electrocardiografía<sup>106</sup>. Por ejemplo, A. Garrod, en 1870, analizando trazados apexcardiográficos, concluye que “en sujetos normales, la longitud de la primera parte del latido cardiaco varía inversamente con la raíz cuadrada de su rapidez”. Thurston, en 1876, midiendo la onda del pulso radial afirma que “la duración de la sístole del corazón es constante para una frecuencia cardíaca determinada, y varía como la raíz cúbica de la rapidez”. La duración de la sístole mecánica, fue un tópico de mucho interés entre los pioneros de la fisiología cardiovascular del siglo XIX, y A.D. Waller, hoy famoso por su contribución al nacimiento de la electrocardiografía<sup>108</sup>, propuso en 1891 la siguiente expresión para la duración de la sístole:

$$\text{Sístole mecánica} = K \times \sqrt{RR}$$

donde K tiene un valor de 0,343. Lambert y Cope, estudiando el pulso carotídeo presentaron resultados parecidos en 1919.

Un año después, Bazett publica en Heart su artículo “An analysis of the time-relations of electrocardiograms”<sup>9</sup>. Como su nombre indica, este trabajo analiza la duración de varios fenómenos electrocardiográficos (QRS, PR y QT) en relación con la duración del ciclo cardiaco.



El autor confiesa, que uno de los objetivos de su investigación es confirmar “la relación de la duración de la sístole con la raíz cuadrada del ciclo cardiaco”. Por tanto, Bazett no hace más que trasladar la fórmula de Waller del campo de la mecanocardiografía al área de la naciente electrocardiografía, y propone que el valor normal del QT para una determinada frecuencia cardiaca es

$$QT = K \times \sqrt{RR}$$

donde K es 0,37 para el hombre y 0,4 para la mujer. Esta fórmula es, por tanto, una fórmula predictiva. Así, para determinar si un paciente concreto tiene un intervalo QT normal, su QT debe compararse con el QT ideal derivado de la fórmula original de Bazett para el RR del paciente. Como ya hemos comentado, este QT ideal es el que puede leerse en las populares reglas de electrocardiogramas.

El concepto de intervalo QT corregido, que es el intervalo QT que un determinado paciente tendría teóricamente a una frecuencia de 60 lat/min, y la expresión correctora

$$QT_c = QT / \sqrt{RR}$$

que usamos todos para su cálculo, y atribuimos erróneamente a Bazett, se los debemos a la publicación en 1947 de los olvidados L.M. Taran y N. Szilagyi<sup>109</sup>. Es curioso notar que, en textos clásicos de cardiología de los años sesenta, el papel de estos autores aparece claramente reconocido y se habla del «intervalo QT corregido de Taran y Szilagyi» o de «fórmula de Bazett modificada por Taran y Szilagyi»<sup>107</sup>.

Hoy es impensable cambiar el nombre a la fórmula de Bazett, para llamarla de Waller-Bazett-Taran-Szilagyi. La fuerza de la costumbre y la economía del lenguaje lo hacen imposible. Pero no estará de más que al oír hablar de la fórmula de Bazett pensemos..... y de Waller y de Taran y Szilagyi.

Casi 100 años después de su publicación, y aunque se han propuesto más de 30 fórmulas para reemplazarla, la de Bazett continúa siendo la fórmula más usada para el cálculo del intervalo QT corregido. Sin embargo, en la mayor parte de las poblaciones, la corrección de Bazett proporciona resultados insatisfactorios. La guía del 2009 del AHA ACC para la estandarización e interpretación del electrocardiograma desaconseja expresamente su uso<sup>22</sup>.

La supervivencia de la fórmula de Bazett se basa en su aparente sencillez, que la hace fácil de recordar, y en el peso de la tradición médica, algo así como una inercia académica, que dificulta el cambio de un standard establecido.

Hemos aludido a la aparente sencillez de la fórmula de Bazett, pero en la práctica, memorizar o calcular esta fórmula no es sencillo. El estudio de Viskin<sup>3</sup> demuestra que la mayor parte de los médicos no son capaces de corregir el intervalo QT. Por otra parte la pervivencia de reglas y nomogramas se explica porque realmente la fórmula de Bazett no es fácil de resolver.

Como alternativa, se ha propuesto un método visual, “eyeballing method”<sup>110-112</sup>, que sugiere evaluar el QT comparándolo con el ciclo RR, y definirlo como normal si el QT es menor de la mitad del RR. Este método, no debe ser utilizado porque da resultados erróneos en el 40% de los casos<sup>113,114</sup>.

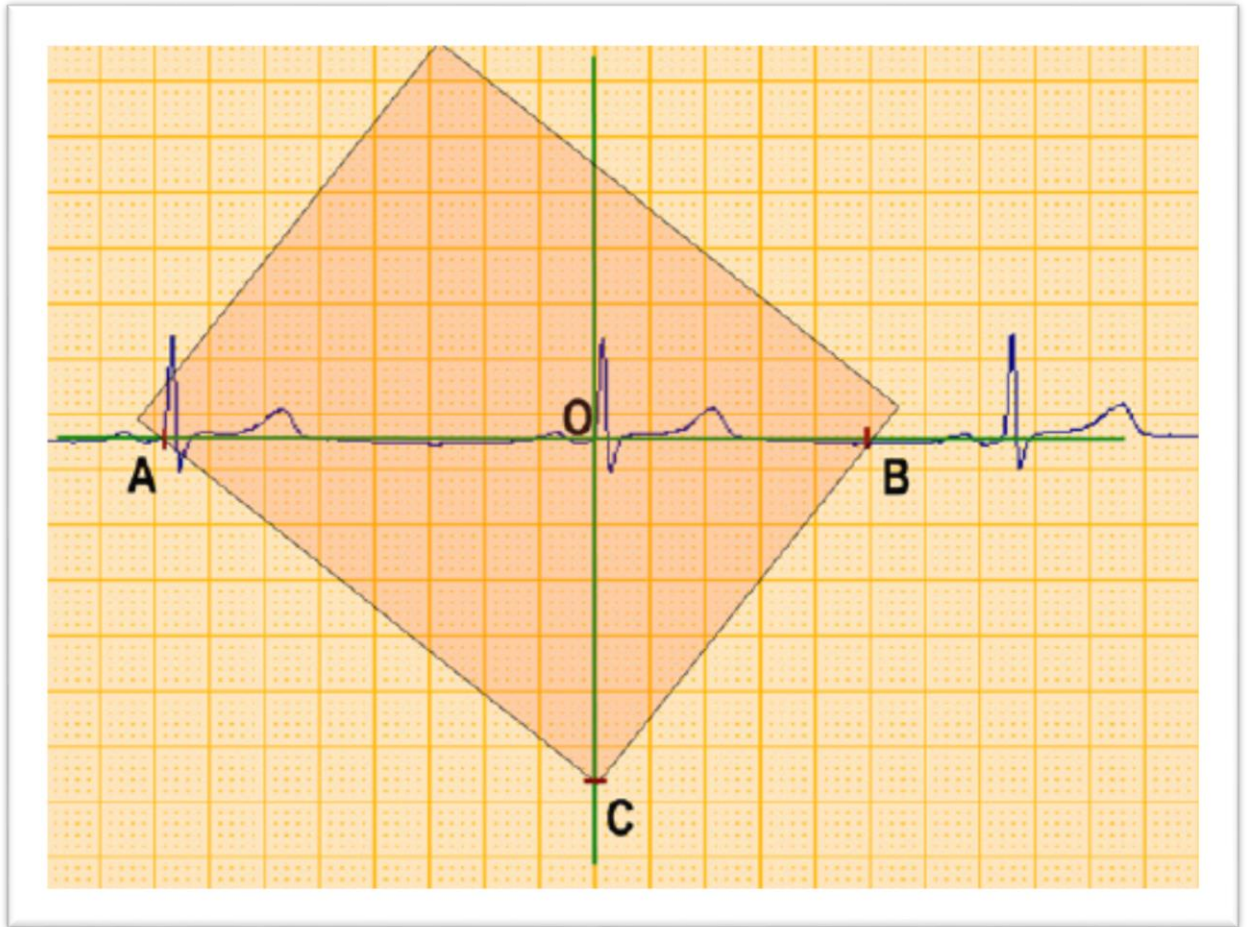
Hace ya unos años, nosotros publicamos una aproximación gráfica a la determinación del intervalo QT por la fórmula de Bazett<sup>115</sup>:

El intervalo QT corregido se obtiene geométricamente en dos pasos. Primero construimos la raíz cuadrada del intervalo RR, empleando la clásica construcción de Descartes<sup>116</sup>. Posteriormente, obtenemos  $QT / \sqrt{RR}$  aplicando las propiedades de los triángulos semejantes.

Como puede verse en la figura, ante todo dibujamos dos líneas (vertical y horizontal) que se cruzan en el **punto O** (el comienzo del QRS). Marcamos el **punto A** en el comienzo del QRS previo y el **punto B** a la derecha a una distancia de un segundo del **punto O**.

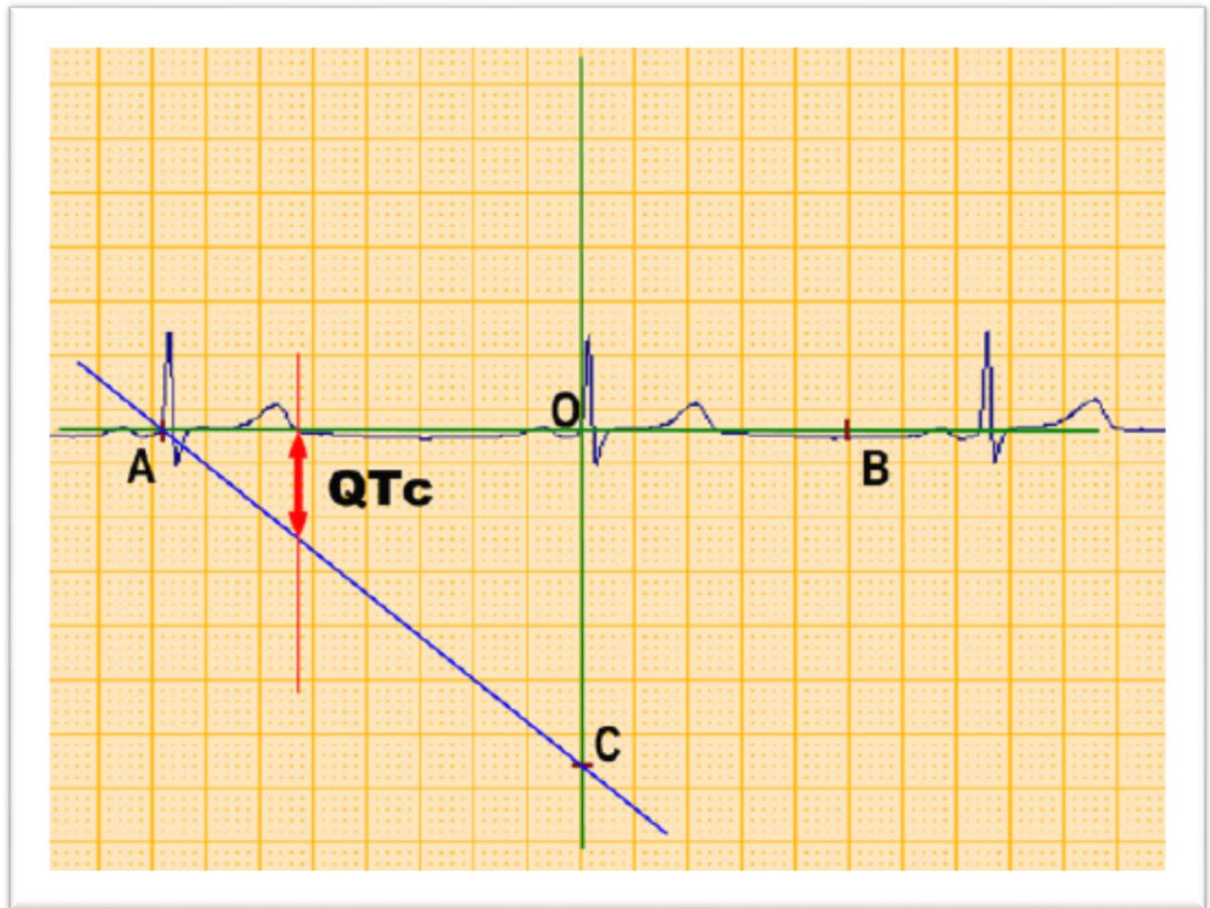


A continuación, construimos el triángulo rectángulo ABC con vértice C sobre la línea vertical. Esto se hace muy fácilmente, utilizando una hoja de papel como se muestra en la figura.



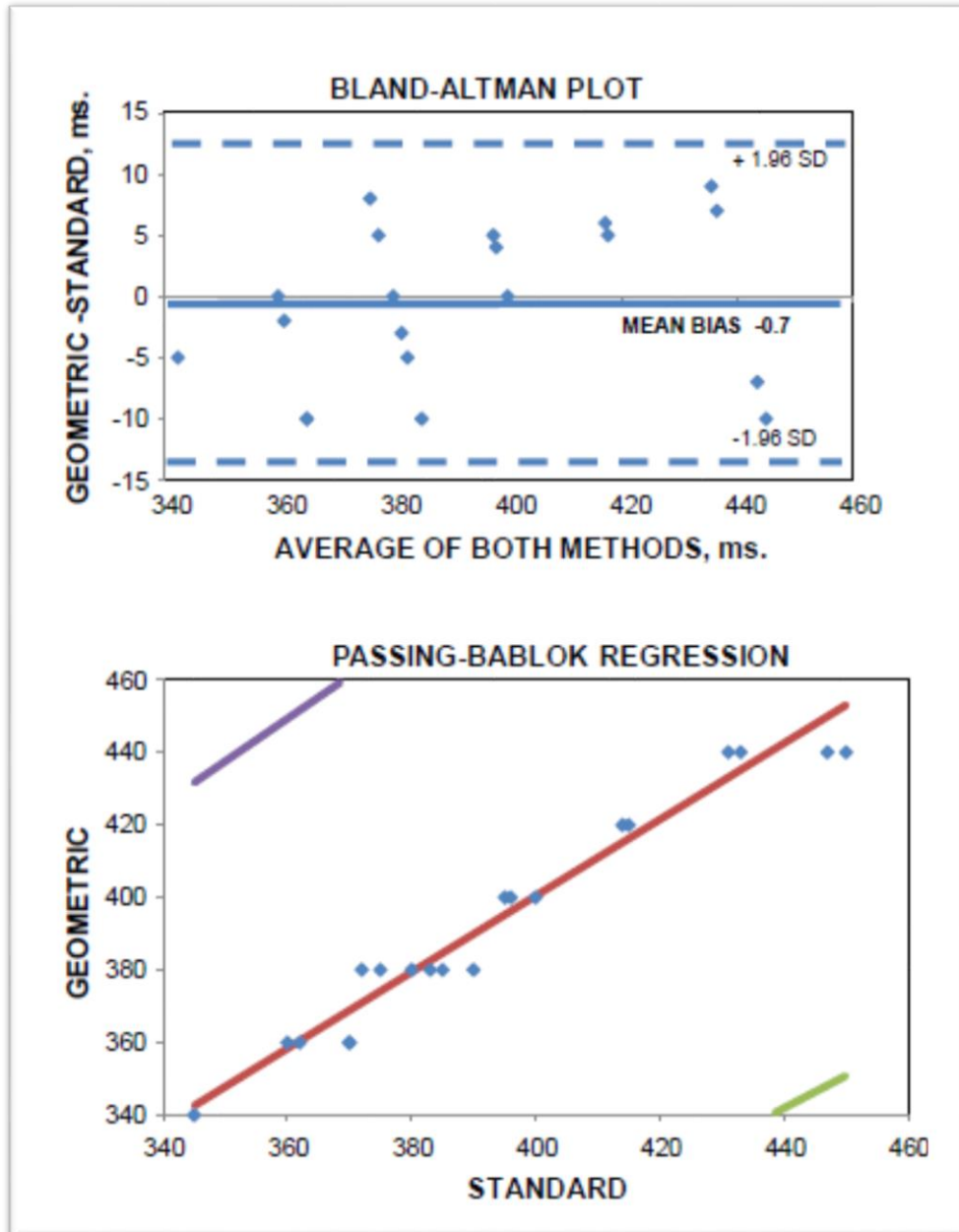
La distancia **OC** que acabamos de obtener mide exactamente  $\sqrt{RR}$ . Este resultado es obvio, si se recuerda la construcción de Descartes de la raíz cuadrada de un número.

Finalmente dibujamos la línea oblicua **AC** y trazamos una línea vertical que pase a través del final del intervalo **QT**. Pues bien, el segmento de esta vertical comprendido entre la línea de base horizontal y la oblicua que hemos trazado, equivale exactamente a  $QT / \sqrt{RR}$ , y puede ser medido con una regla o compás.



Hemos validado nuestro método, en una muestra aleatoria de 20 electrocardiogramas registrados en un electrocardiógrafo Pagewriter de Philips, a 25 milímetros/segundo de velocidad del papel, y con la ganancia habitual de 10 milímetros/mV). En cada uno de los electrocardiogramas, construimos y medimos el intervalo QT corregido empleando el nuevo método gráfico. Por otra parte, estimamos el intervalo QT corregido de la forma tradicional, midiendo sobre el papel, los intervalos QT y RR y calculando el intervalo QT corregido usando la fórmula de Bazett y una calculadora.

Como puede verse en la figura, la gráfica de Bland Altman revela una buena concordancia entre los métodos, con un sesgo irrelevante (diferencia media  $-0.7$ , 95% CI  $-13.6$  a  $12.3$ ). El análisis de Passing-Bablok muestra una línea de regresión (pendiente  $1.05$ , 95% CI  $0.93$  a  $1.18$ , Intercept  $-20.53$ , 95% CI  $-67.65$  a  $25.81$ ) que no es significativamente diferente de la línea de identidad, y apoya la equivalencia de ambos métodos



Este método gráfico, permite una estimación precisa del intervalo QT corregido y, obviamente, puede ser utilizado sin necesidad de una calculadora, o una regla especial de

electrocardiogramas. Por otra parte, la construcción gráfica del intervalo QT corregido, proporciona al médico una apreciación conceptual, más sólida de la relación de este intervalo con el QT medido y con el intervalo RR. Así, el intervalo QT corregido deja de ser un número abstracto, proporcionado por la calculadora o el electrocardiógrafo, y se convierte en una entidad geométrica real, construida y medida sobre el trazado electrocardiográfico.

Ya hemos comentado, que la fórmula de Bazett dista mucho de proporcionar una corrección óptima, en la mayor parte de los escenarios clínicos en que se ha utilizado, y por eso han surgido otras fórmulas alternativas para el cálculo del QTc. También ha habido intentos de corregir los resultados del QT corregido por la fórmula de Bazett,, en concreto recientemente se ha propuesto<sup>117</sup> la expresión:

$$\text{QT corregido correcto} = \text{QT corregido Bazett} - (\text{Frecuencia cardiaca} - 60)$$

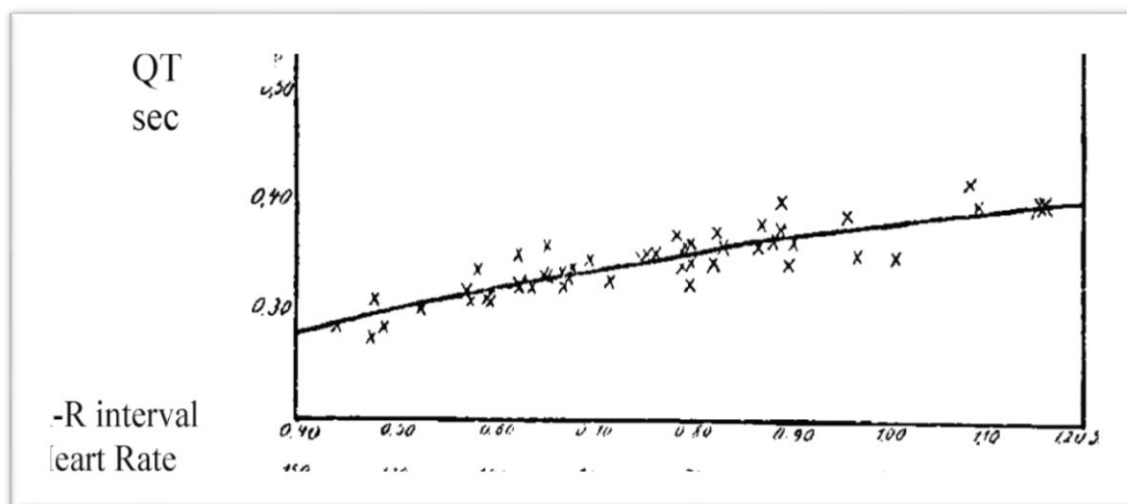
evidentemente, esta “corrección de la corrección” no ha tenido ninguna aplicación clínica.

#### Formula de Fridericia

Louis Sigurd Fridericia (1881 – 1947)<sup>118</sup> fue un médico danés formado en Copenhague, Berlín y Oxford. En Copenhague trabajó en el Rigshospitalet, the Kommunehospitalet y el hospital de Bispebjerg. Ocupó la plaza de profesor de Higiene en la Universidad. Sus principales áreas de interés fueron la regulación del pH, el metabolismo iónico y la fisiología respiratoria. Hizo una única incursión en la electrofisiología cardiaca con su artículo “Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken”, que publicó en alemán en Acta Medica Scandinavica el mismo año que Bazett<sup>119</sup>.

En este trabajo, Fridericia encuentra que la relación QT vs RR en una población de 50 pacientes puede describirse con la expresión  $QT = K \cdot RR^{0.3558}$ , que, con buen criterio, reduce a

$$QT = K \cdot \sqrt[3]{RR}$$



Como vemos es también una fórmula predictiva, que nosotros utilizamos hoy convertida a su versión correctora:

$$QT_c = QT / \sqrt[3]{RR}$$

La fórmula de Fridericia, ha tenido menos repercusión que la de Bazett. Es posible que su publicación en alemán, y la presencia de la intimidante raíz cúbica, hayan limitado su difusión. Sin embargo, como luego veremos, es mejor que la fórmula de Bazett en casi todas las poblaciones. Recientemente su uso se ha visto potenciado por las recomendaciones de las agencias de evaluación de fármacos<sup>96</sup>.

## Fórmula de Sagie

El Framingham Heart Study es un programa de investigación, dependiente del National Heart, Lung and Blood Institute, que ha hecho aportaciones extraordinarias a la epidemiología cardiovascular. En 1992, Alex Sagie y colaboradores, analizan la relación QR vs RR en 5018 personas sanas de la cohorte original del estudio Framingham<sup>15,120</sup>.

Encuentran que la fórmula de Bazett proporciona una mala corrección, y que las mujeres tienen un QT más largo en todo el rango de frecuencias cardíacas analizado. A pesar de ello, en aras de la simplicidad, proponen una única ecuación lineal para el cálculo del intervalo QT corregido en ambos géneros:

$$QT_c = QT + 0.154 \star (1 - RR)$$

La fórmula de Sagie puede considerarse el paradigma de otras ecuaciones lineales que se han propuesto, y de las que no me ocuparé. Realiza una buena corrección, y su uso ha sido recomendado oficialmente en las guías de ACC y AHA<sup>22</sup>. A pesar de ello, es poco utilizada en la clínica.

Rautaharju ha publicado varias fórmulas de corrección lineal, a veces multiparamétricas (introduciendo edad, sexo, anchura de QRS...), que por su complejidad han tenido escasa aplicación<sup>15</sup>.

## Fórmula de Hodges

Fue presentada por su autor, en las Sesiones Científicas del American College of Cardiology de 1983 en Nueva Orleans<sup>121</sup>. En 1997, presenta los datos de forma más completa, en un artículo científico<sup>122</sup>. Estudia la relación QT vs frecuencia cardiaca en un grupo de 607 sujetos normales. Encuentra que la distribución de los datos puede describirse igual de bien por un modelo logarítmico y por uno lineal, y propone una fórmula correctora basada en este último:

$$QT_c = QT + 0.00175 (FC - 60)$$

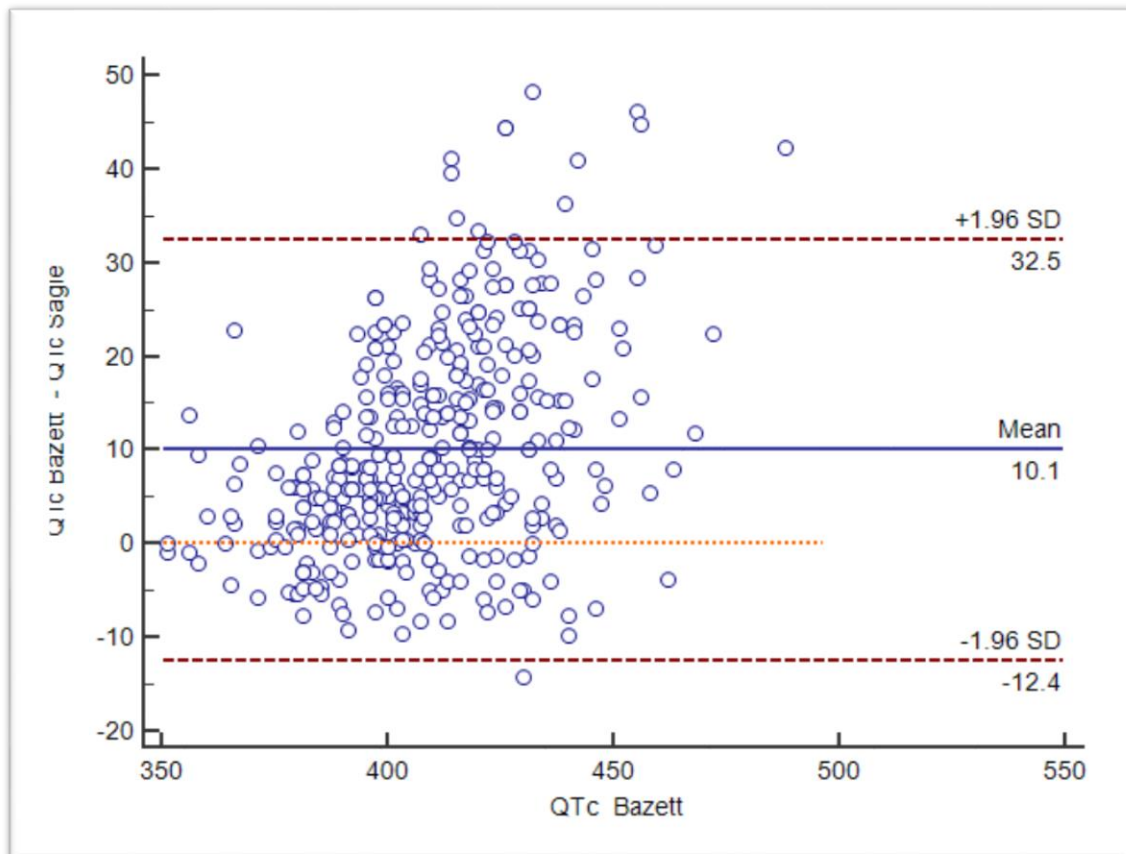
Para homogeneizar la expresión de las fórmulas que venimos dando, podemos expresarla en función de RR, con lo cual queda una función hiperbólica:

$$QT_c = QT + 0.00175 ((60/RR) - 60)$$

La fórmula de Hodges proporciona, en general, mejor corrección que la fórmula de Bazett y muy parecida a la de Fridericia y Sagie. Es poco utilizada en la clínica, aunque algunos aparatos de electrocardiografía, ofrecen la opción de obtener el QT corregido por Hodges e incluirlo en el informe<sup>123</sup>

En este recorrido por las distintas fórmulas, nos falta abordar un tema que nos parece importante<sup>124</sup>. Cada autor que propone una nueva fórmula, aporta datos demostrando que hace una “buena corrección”, minimizando la dependencia del QT<sub>c</sub> con el intervalo RR. Sin embargo, casi ningún trabajo analiza la relación entre los resultados de las distintas fórmulas en cada paciente individual. Uno tiene la tentación de pensar que las diferentes fórmulas deben dar resultados parecidos en cada sujeto. Sin embargo, como muestra la

siguiente gráfica de Bland Altman comparando los QTc de Bazett y Sagie en una serie de pacientes, la realidad es muy diferente, y en principio, nada asegura que los criterios de normalidad, o los valores de un score pronóstico, obtenidos con una fórmula, puedan ser automáticamente trasladados a los resultados de otra<sup>124,125</sup>.



El resumen de lo dicho hasta aquí, respecto a las fórmulas para el cálculo del intervalo QTc parece realmente descorazonador. Se suceden las publicaciones en que se presentan nuevas fórmulas, más o menos ingeniosas, que pretenden realizar una corrección óptima, para que publicaciones posteriores demuestren que realmente no eran tan buenas, y propongan una nueva ecuación alternativa.

Mientras tanto, en la vida real, a pesar de las recomendaciones de los expertos, todos seguimos usando la fórmula de Bazett que como alguien ha dicho<sup>123</sup>, es una de las peores opciones<sup>126</sup>.

En nuestra opinión, la solución a los problemas ocasionados por la fórmula de Bazett, es sustituirla por otra que, de entrada, debe ser mejor en la corrección del intervalo QT. Pero esto no es suficiente, porque todas las fórmulas que se han propuesto son mejores. La nueva fórmula debe ser además muy sencilla, y ofrecer resultados comparables a los de la fórmula de Bazett para que los criterios de normalidad y marcadores de riesgo tradicionales sean aplicables. Un importante plus adicional sería que la nueva fórmula pudiese trasladarse a un método visual que permitiera diagnosticar la prolongación del QT sin cálculos matemáticos.

## MOTIVACIÓN

Medir, corregir y analizar el intervalo QT es un paso imprescindible en la interpretación de todo electrocardiograma. En la práctica clínica diaria, continuamos usando la fórmula de Bazett para la corrección del QT, a pesar de sus manifiestas imperfecciones, y de que se han propuesto, sin éxito, más de 30 alternativas para reemplazarla.

La finalidad de esta tesis es presentar y validar una nueva fórmula, que supere estas limitaciones y se convierta en el método standard para la corrección del intervalo QT. La nueva fórmula debe corregir mejor el QT que la de Bazett, pero sin dar resultados muy diferentes. Debe ser muy sencilla de resolver, y poder traducirse a un método visual para diagnosticar la prolongación del QT sin cálculos matemáticos.

Una fórmula de estas características supondría un importante progreso en la interpretación electrocardiográfica, y mejoraría la atención a los pacientes.

## HIPÓTESIS

1. Es posible desarrollar una nueva fórmula, muy sencilla, para el cálculo del intervalo QT corregido
2. La fórmula es el fundamento de un método visual para el diagnóstico del intervalo QT alargado.
3. La nueva fórmula realiza una corrección adecuada del QT superior a la de Bazett.
4. En cada paciente individual la nueva fórmula proporciona resultados comparables a los de Bazett.

## OBJETIVOS

1. Desarrollar una nueva fórmula para el cálculo del intervalo QT corregido.
2. Presentar un método visual, sin cálculos matemáticos, para el diagnóstico del QT alargado.
3. Validar en series de paciente publicadas en la literatura nuestra nueva fórmula frente a las otras fórmulas utilizadas en la clínica (Bazett, Fridericia, Sagie, Hodges).
4. Validar en dos series de pacientes de nuestro medio, de distintas características, la bondad de la corrección del QT de la nueva fórmula frente a las otras cuatro fórmulas.
5. Comparar los resultados de la nueva fórmula con el “gold standard” del cálculo del intervalo QT corregido, la fórmula de Bazett.

## PACIENTES Y MÉTODOS

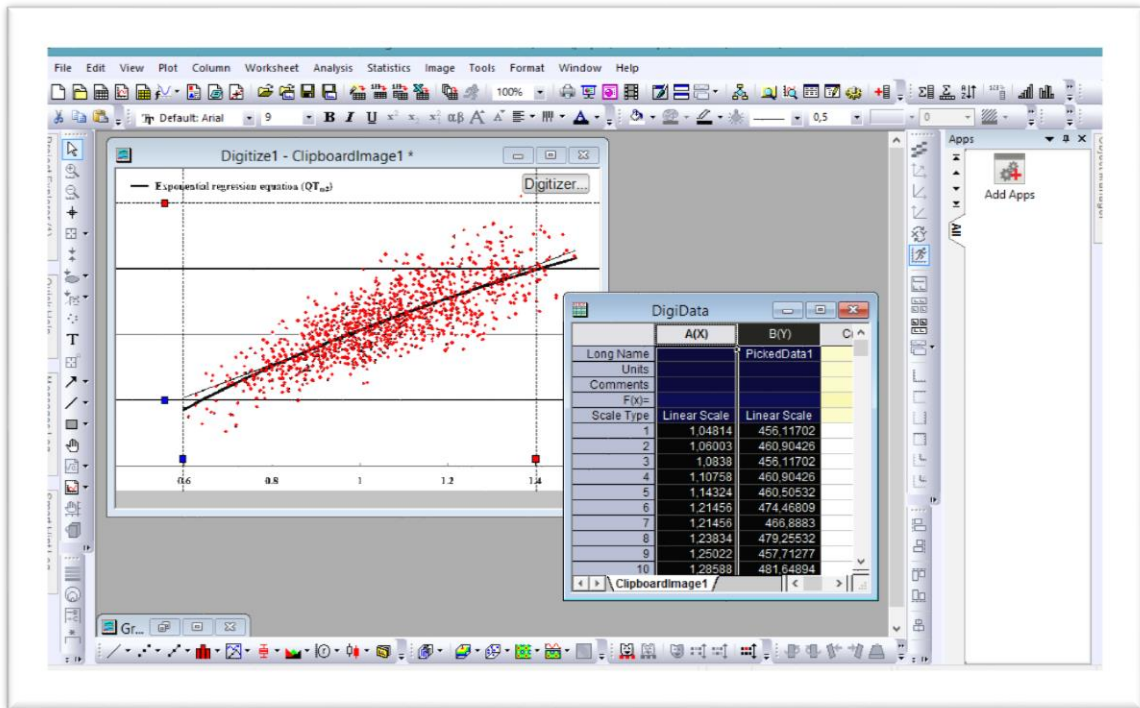
Hemos validado nuestra fórmula reanalizando los datos de varios estudios poblacionales publicados en la literatura, y estudiando dos series de pacientes de nuestro medio, de distintas características: pacientes con electrocardiograma normal, y pacientes ambulatorios de distintas procedencias que acuden a realizarse un electrocardiograma.

### Metodología de la revisión de los estudios poblacionales

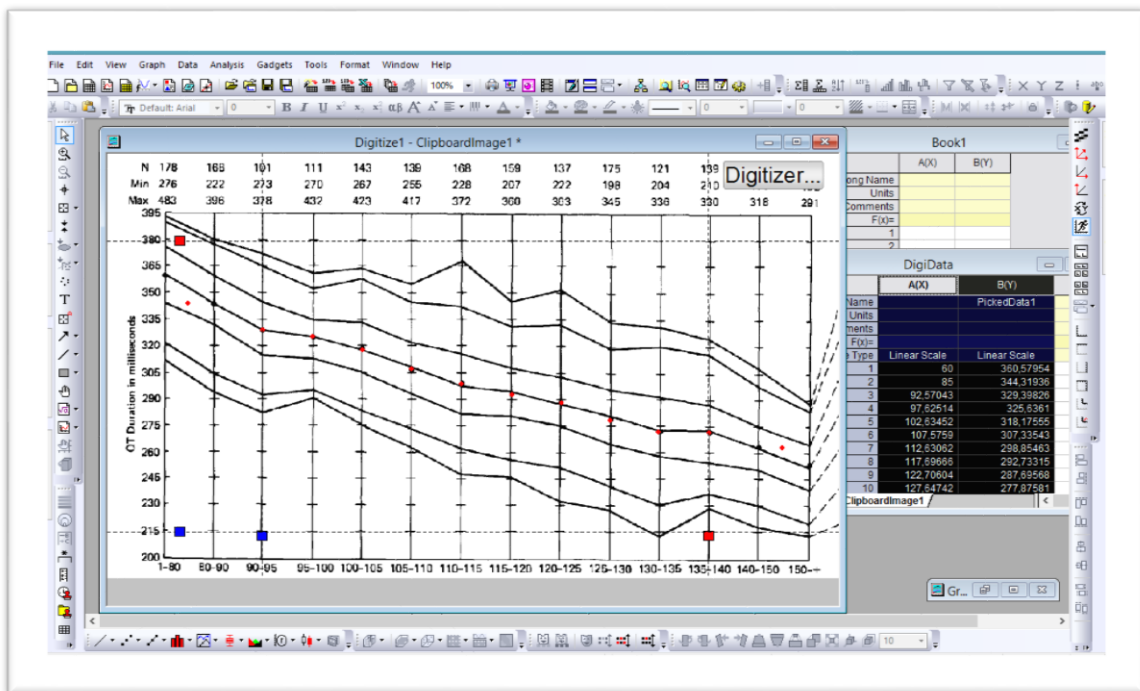
Deseábamos validar nuestra fórmula en grupos heterogéneos de pacientes, de diferentes edades, situación clínica, y etnicidad, y sobre todo, queríamos aplicarla a poblaciones en las que se hubiese medido el intervalo QT de forma variada: determinación manual o automática, con electrocardiógrafos de distintos fabricantes. La única forma de realizar un trabajo de estas características, era recuperar los datos de los estudios publicados, describiendo la relación QT vs RR, en distintas poblaciones. Resulta interesante notar que Bazett, en su trabajo pionero, también confirmó sus valores “con tablas y gráficas de la literatura”<sup>9</sup>

Para ello, realizamos una búsqueda sistemática en PubMed y ClinicalKey con los términos “QT interval”, “heart rate” y “corrected QT interval”. Seleccionamos aquellos trabajos que describían una nueva fórmula, o presentaban la aplicación de fórmulas conocidas a poblaciones suficientemente amplias (más de 200 sujetos), sin evidencia de cardiopatía. . Excluimos los artículos que combinaban mediciones en reposo y tras ejercicio, los que no realizaban la medición de los intervalos electrocardiográficos en electrocardiograma convencional (ej. registros de Holter), y aquellos en que no podíamos deducir la forma de la relación QT vs RR con la información publicada.

En algunos estudios recuperamos los datos originales (QT, RR) de tablas presentes en el propio artículo. En otros casos pudimos obtener los datos de los pacientes individuales digitalizando los gráficos de dispersión de la publicación.



Otras veces, los estudios no presentan tablas o gráficas con los datos individuales de los pacientes, y debimos conformarnos con obtener la información de subgrupos definidos por rangos de frecuencia cardiaca.



En todas las digitalizaciones, hemos utilizado la función “Digitizer”, del programa OriginLab (OriginLab Corporation. Northampton, Massachusetts, USA). Las dos figuras previas, muestran capturas de pantalla de la digitalización utilizando este programa.

En los datos QT y RR de cada población, aplicamos las cuatro fórmulas más usadas en la clínica (Bazett, Fridericia, Hodges y Sagie), y nuestra nueva fórmula. Calculamos los datos básicos de estadística descriptiva, y analizamos la “calidad de la corrección”, de todas las fórmulas, en todas las poblaciones, estimando la línea de regresión de QTc vs RR.

Series de pacientes en nuestro medio. Población y método.

Para la validación de la nueva fórmula en pacientes de nuestro medio hemos definido dos grupos de diferentes características.

- Un primer grupo de electrocardiogramas, estrictamente normales, procede de la consulta de Cardiología del Centro de Especialidades de Modesto Lafuente. Son 387 electrocardiogramas normales, consecutivos, de los pacientes atendidos en la consulta de cardiología ambulatoria por el autor de esta tesis. El criterio de normalidad electrocardiográfica reportado en el informe automático, fue verificado por el autor. Se excluyeron pacientes en tratamiento con fármacos que pudieran afectar al intervalo QT.

Los electrocardiogramas fueron realizados con un aparato Pagemwriter Philips 100. Del informe en papel, donde aparecen calculados de forma automática, anotamos la frecuencia cardíaca, el intervalo QT, y el intervalo QT corregido con la fórmula de Bazett. No anotamos ningún dato identificativo del paciente, pero sí su género y edad

- El segundo grupo de electrocardiogramas, sin apenas restricciones diagnósticas, lo obtuvimos del departamento de electrocardiografía ambulatoria de nuestro hospital. Esta unidad, realiza los electrocardiogramas ambulantes de una población bastante heterogénea, que procede, mayoritariamente, de consultas no vinculadas al servicio de cardiología, y puede considerarse por tanto una muestra global de la población ambulatoria.

Los electrocardiogramas se realizaron con un único electrocardiógrafo, modelo Philips Page Writer TC 20, que almacena en su memoria dos archivos por cada ecg. Uno es un archivo PDF, idéntico al que se lleva impreso el paciente, y el otro es un archivo XML (Extensible Markup Language) en un formato propietario (Philips Sierra ECG XML format v. 1.04). Éste archivo es mucho más complejo, ya que incluye los datos de identificación del paciente, los diagnósticos que realiza el sistema, y la señal digital original (500 ciclos / segundo), de cada una de las derivaciones. Estos archivos pueden abrirse con Excel, y hemos desarrollado una macro que extrae los datos que nos interesan. En concreto, hemos obtenido la siguiente información de cada electrocardiograma: diagnósticos, edad, frecuencia cardíaca, intervalo PR, QRS, y QT.

De una población inicial de 954 pacientes consecutivos a los que se realizó ecg excluimos los que estaban en fibrilación auricular y aquellos con  $QRS \geq 120$  ms, con lo cual resultó finalmente un grupo de 758.

En los dos grupos de pacientes aplicamos las cuatro fórmulas (Bazett, Fridericia, Hodges y Sagie), y la nuestra, para después analizar la “calidad de la corrección” estimando la línea de regresión de  $QT_c$  vs  $RR$ .

Analizamos también, la concordancia de los resultados de las distintas fórmulas, valorando en especial la relación de los datos de cada una, con los resultados de la fórmula de Bazett.

## Análisis estadístico

Para el manejo de datos, el análisis estadístico, los cálculos matemáticos y la elaboración de gráficos hemos utilizado los programas Excel de Microsoft, MedCalc 15.8 de MedCalc Software, y Origin 2016 de OriginLab.

Describimos las variables cualitativas con su frecuencia absoluta y relativa.

Para las variables cuantitativas, damos la media y la desviación estándar en las variables con distribución normal y la mediana y rango intercuartílico para variables con distribución no normal. Para evaluar la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas empleamos el test de Kolmogorov-Smirnov.

Utilizamos el test de la  $t$  de Student, o el test  $U$  de Mann Whitney para comparaciones entre grupos. Empleamos el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la relación entre variables cuantitativas, y las gráficas de Bland Altman para comparar resultados de distintos métodos de medida.

Consideramos un resultado como estadísticamente significativo si la  $P$  bilateral es menor de 0,05.

## Aspectos éticos

Este estudio es rigurosamente observacional, y los datos recopilados de los pacientes forman parte de la práctica clínica habitual. No realizamos ni indicamos ninguna prueba o intervención especial.

Toda la información recogida, desde el momento mismo de la incorporación a nuestra base de datos, quedó desvinculada de los datos identificativos del paciente.

Hemos cumplido en todo momento la Declaración de Helsinki de investigaciones en humanos.

## RESULTADOS

## UNA NUEVA FÓRMULA

“...creates the need for a reliable and accurate measurement of the QT interval in the practice of cardiology. There is a need for a new standard to replace the Bazett rate-correction formula for QT measurement”.<sup>125</sup>

“...none of the previous attempts to derive a universally precise heart rate correction has ever been successful. Further attempts of this kind are bound to be fruitless and should be actively discouraged”.<sup>105</sup>

Una de las razones que se dan para explicar la supervivencia de la fórmula de Bazett, a pesar de los múltiples intentos de superarla<sup>127</sup>, es su supuesta sencillez. ¡ Sin embargo, la fórmula de Bazett es un verdadero monstruo, desde el punto de vista de la estética matemática, con un radical en el denominador!<sup>128</sup>. Por otra parte, es difícil de resolver, y, de hecho, hemos visto que antes de la popularización de las calculadoras digitales, proliferaron las reglas y nomogramas para ayudar a su cálculo.

Por ello, nuestro punto de partida fue intentar encontrar una expresión matemática, que diese resultados similares a la fórmula de Bazett, pero que, por supuesto, pudiera resolverse más fácilmente.

Para acercarnos a la nueva fórmula, emprenderemos un pequeño paseo histórico matemático, que nos llevará al siglo XIV, cuando los matemáticos hindúes de la escuela de Kerala ya emplearon series infinitas para el cálculo de funciones trigonométricas<sup>129</sup>. Pero, es en el siglo XVIII, cuando el trabajo de tres matemáticos británicos, James Gregory, Colin Maclaurin, y Brook Taylor, cristaliza en un cuerpo doctrinal y metodológico, que hoy denominamos “series de Taylor”<sup>130,131</sup>.

Una serie de Taylor<sup>132</sup>, es la representación de una función,  $f(x)$  en el entorno de un punto  $a$ , como una suma infinita de términos, calculados a partir de las sucesivas derivadas de la función en ese punto:

$$f(x) = f(a) + \frac{f'(a)}{1!}(x-a) + \frac{f''(a)}{2!}(x-a)^2 + \frac{f'''(a)}{3!}(x-a)^3 + \dots$$

que puede expresarse de forma más compacta como:

$$f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{f^{(n)}(a)}{n!} (x-a)^n$$

Las series de Taylor tienen muchas aplicaciones en matemáticas, pero nosotros vamos a utilizarlas porque cuando una serie es rápidamente convergente, la aproximación local al cálculo de la función, obtenida con pocos términos, puede ser muy buena.

Un ejemplo nos ayudará a entenderlo. La serie de Taylor para la función seno de  $x$  es:

$$\text{sen}(x) = x - \frac{x^3}{3!} + \frac{x^5}{5!} - \frac{x^7}{7!} + \dots + (-1)^n \frac{x^{2n+1}}{(2n+1)!} + \dots, \forall x \in \mathfrak{R}$$

Quedándonos con los cuatro primeros términos, obtenemos la expresión

$$\text{sen}(x) \approx x - \frac{x^3}{3!} + \frac{x^5}{5!} - \frac{x^7}{7!}$$

, que nos proporciona el valor de  $\text{sen}(x)$  con una precisión extraordinaria (para  $x \in (-\pi, \pi)$ , el error es menor que 0.000003), como ilustra la figura:



Volvamos ahora a la fórmula de Bazett

$$QT_c = QT / \sqrt{RR}$$

que, obviamente, también puede expresarse como

$$QT_c = QT / \sqrt{1 + (RR - 1)}$$

Pues bien, para la expresión  $\sqrt{1+x}$  la serie de Taylor es

$$\sqrt{1+x} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n (2n)!}{(1-2n)(n!)^2 (4^n)} x^n = 1 + \frac{1}{2}x - \frac{1}{8}x^2 + \frac{1}{16}x^3 - \frac{5}{128}x^4 + \dots$$

que, para valores pequeños de x se puede simplificar a

$$\sqrt{1+x} \approx 1 + \frac{1}{2}x$$

Cuando introducimos esta expresión en la fórmula de Bazett, obtenemos

$$QT_c \approx QT / (1 + (RR - 1)/2) = QT / (1+RR)/2$$

A partir de ahora, a esta “versión aproximada de la fórmula de Bazett”, la atribuiremos personalidad propia, y la llamaremos “QT Nueva”, de forma abreviada  $QT_N$ .

Para  $QT_N$  usaremos dos expresiones matemáticamente equivalentes:

$$QT_N = QT / (1+RR)/2$$

$$QT_N = 2 QT / (1+RR)$$

La expresión  $QT_N = 2 QT / 1+RR$  es muy sencilla de resolver, y permite fácilmente el cálculo numérico del QT.

La expresión  $QT_N = QT / (1+RR)/2$ , aunque es ciertamente heterodoxa desde el punto de vista de la nomenclatura matemática, nos permitirá evaluar “de un vistazo”, si un intervalo QT está alargado o no.

Por último, nos parece interesante llamar la atención sobre el hecho de que el denominador de la fórmula de Bazett, es la media geométrica de la unidad y el intervalo RR

$$\text{Media geométrica (1, RR)} = \sqrt{1 \cdot RR}$$

,mientras que el denominador de la nueva fórmula, es la media aritmética de estas cantidades

$$\text{Media aritmética (1, RR)} = (1+RR)/2$$

La media geométrica y la aritmética de dos números a y b, dan resultados parecidos si a y b no son muy distintos. Cabe esperar por tanto, que el resultado de nuestra nueva fórmula se aproxime mucho al de la de Bazett, para frecuencias cardíacas próximas a 60 latidos por minuto (RR no muy distinta de 1 segundo).

Sabemos, que la media geométrica es siempre menor que la aritmética para números positivos. Esto nos permite prever, que en todas las frecuencias cardíacas, la nueva fórmula dará un valor menor que la fórmula de Bazett.

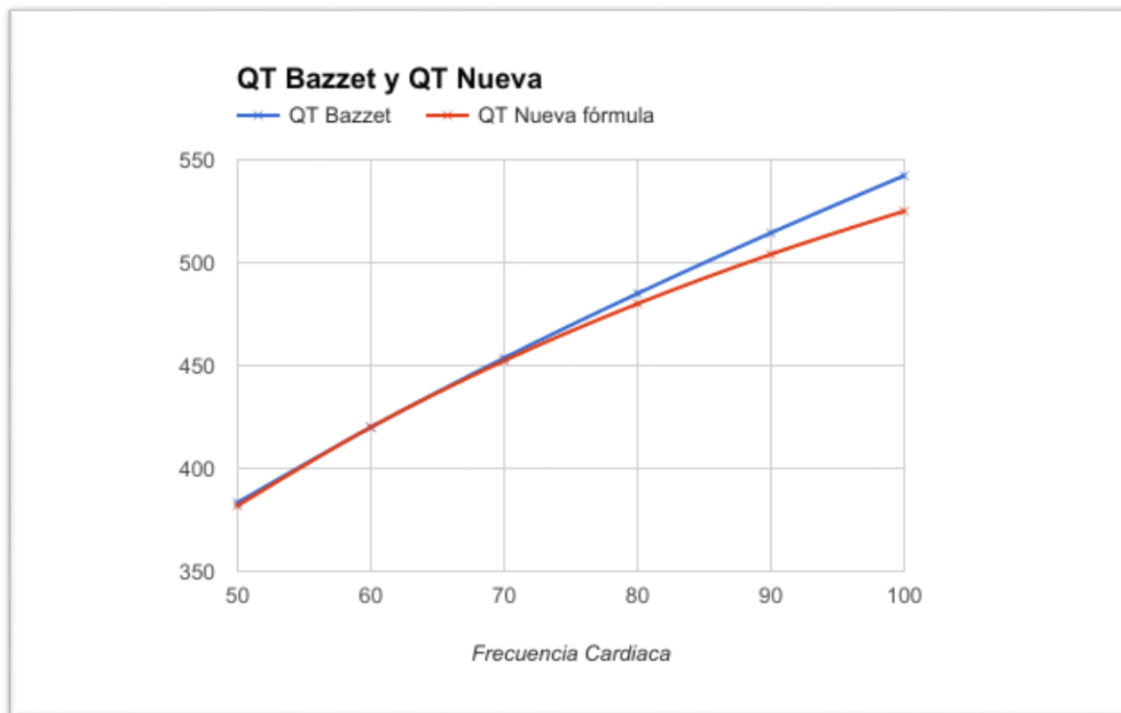
## Exactitud de la nueva fórmula

Recordemos que nuestro propósito inicial, era, sencillamente, obtener una fórmula simplificada, que diera resultados parecidos a los proporcionados por la fórmula de Bazett.

Estudiemos en primer lugar, por tanto, en qué medida nuestra nueva fórmula y la de Bazett dan resultados parecidos. Más adelante presentaremos la aplicación de ambas fórmulas a poblaciones de pacientes, ahora nos conformaremos, con mostrar gráficamente que las dos fórmulas dan valores similares en una sencilla simulación numérica.

Para ello hemos representado en la figura, el resultado de corregir un hipotético valor QT de 420 milisegundos, con las dos fórmulas, en un rango de frecuencias cardiacas clínicamente relevante (entre 50 y 90 latidos por minuto).

Frecuencia Cardiaca	QT Bazett	QT Nueva fórmula	Diferencia
50	383.406	381.818	1.588
60	420.000	420.000	0.000
70	453.652	452.308	1.344
80	484.974	480.000	4.974
90	514.393	504.000	10.393



Como habíamos anticipado, al hablar de las propiedades matemáticas de las medias, la nueva fórmula y la de Bazett, son prácticamente equivalentes en el entorno de 60 latidos por minuto, y puede apreciarse que el resultado de nuestra fórmula es siempre inferior al de la de Bazett.

A la vista de los resultados que presentamos en la tabla, y en la figura precedentes, está claro que nuestro primer propósito al intentar obtener una fórmula parecida a la de Bazett se ha cumplido. La nueva fórmula, permite obtener con cálculos sencillos, sin recurrir a la raíz cuadrada, una aproximación muy buena al valor del QT corregido, proporcionado por la fórmula de Bazett.

Pero llegados a este punto, nos planteamos una cuestión muy importante. Como hemos visto en las páginas previas, la fórmula de Bazett, a pesar de ser la más utilizada en la práctica, dista mucho de ser perfecta, y conserva una clara relación con la frecuencia cardíaca. Se nos ocurrió preguntarnos, si esta nueva fórmula que habíamos derivado, para ser algo así como una versión “low cost” de la de Bazett, podría ser realmente mejor que su modelo, y constituirse en el “gold standard” de la determinación del intervalo QT corregido.

Para probar este punto, desarrollamos dos líneas de investigación paralelas. Primero, recuperamos de la literatura, los estudios poblacionales más representativos, en que se habían evaluado las distintas fórmulas de corrección del QT, y ensayamos la nueva

fórmula en estas poblaciones. Por otra parte, utilizamos nuestra fórmula en dos poblaciones representativas de nuestro medio, y comparamos los resultados con los de las otras fórmulas establecidas.

Pero antes de afrontar los trabajos de validación de nuestra nueva fórmula, nos ocuparemos de un aspecto que hemos mencionado brevemente, y que en nuestra opinión puede tener una gran importancia en la clínica diaria, es lo que hemos denominado evaluación “de un vistazo” del intervalo QT

## Evaluación “de un vistazo” del intervalo QT

En la práctica habitual, es frecuente que valoremos visualmente aspectos semicuantitativos en el electrocardiograma. Por ejemplo, la mayor parte de las veces diagnosticamos la normalidad del eje eléctrico del corazón sin necesidad de recurrir a su medida precisa<sup>110</sup>. También estimamos visualmente la anchura del QRS, para determinar la presencia o ausencia de un bloqueo de rama.

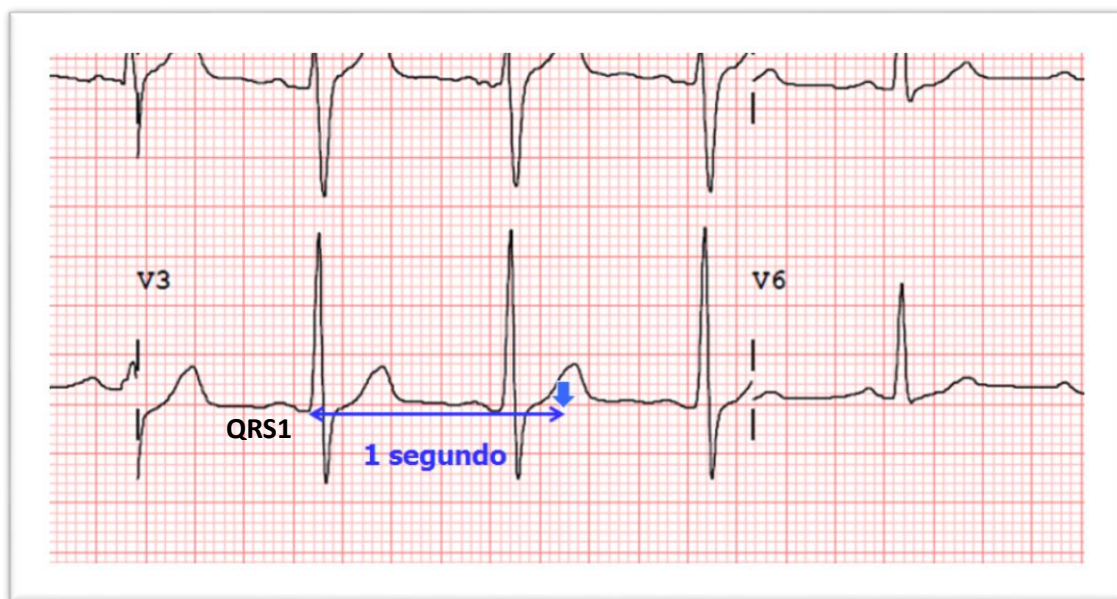
Como ya hemos comentado anteriormente, existe un método de evaluación rápida del intervalo QT<sup>112,114</sup>, que es bastante popular, e incluso aparece recomendado en libros de texto elementales<sup>111</sup>. En esencia, se trata de comparar el intervalo QT y el intervalo RR, diagnosticando alargamiento del QT si este intervalo es más de la mitad del RR. Sin embargo, este método conduce a resultados erróneos en un alto porcentaje de casos y debe ser abandonado<sup>113</sup>.

Veamos como la nueva fórmula, sí permite definir un método fiable para estimar de forma visual, sin ningún tipo de cálculo, la presencia de un QT alargado.

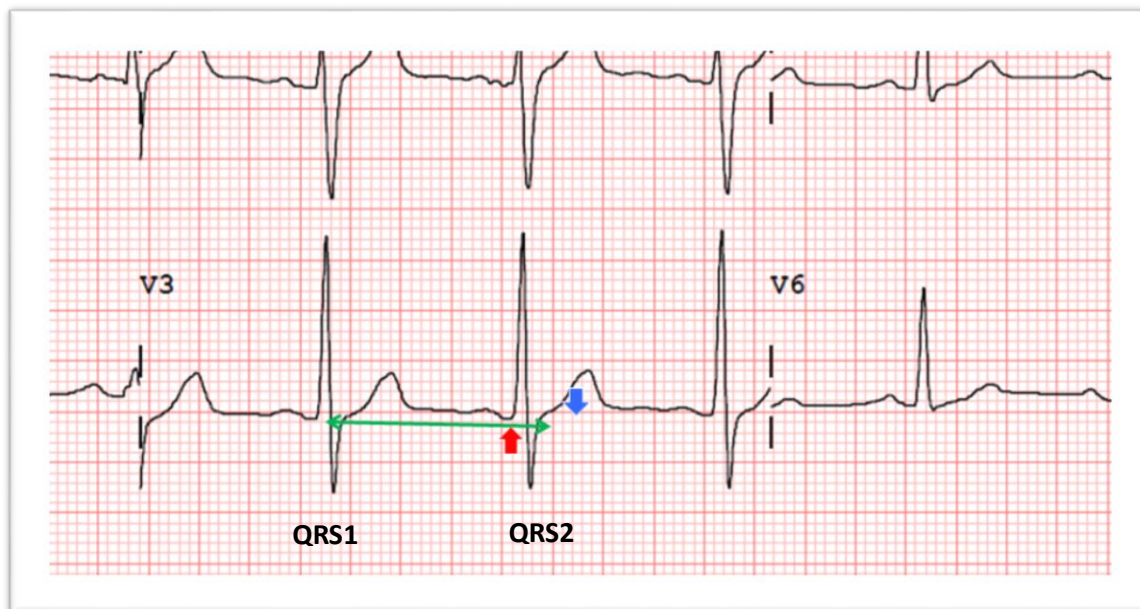
Recordemos que el valor máximo del intervalo QT, es “un poco menos de 0.5 segundos”. Traducido a nuestra nueva fórmula, y a lenguaje visual, esto implica que en pacientes con QT normal, el intervalo QT debe ser “claramente menor” que la mitad de la media de la unidad y el intervalo RR.

El método que hemos denominado “de la mitad de la media”, se entiende más fácilmente si seguimos, paso a paso, el proceso:

Lo primero, trazamos un intervalo de 1 segundo (cinco “cuadros grandes”), a partir del comienzo de un QRS (QRS 1) (dibujado en azul) y marcamos este punto (flecha azul)

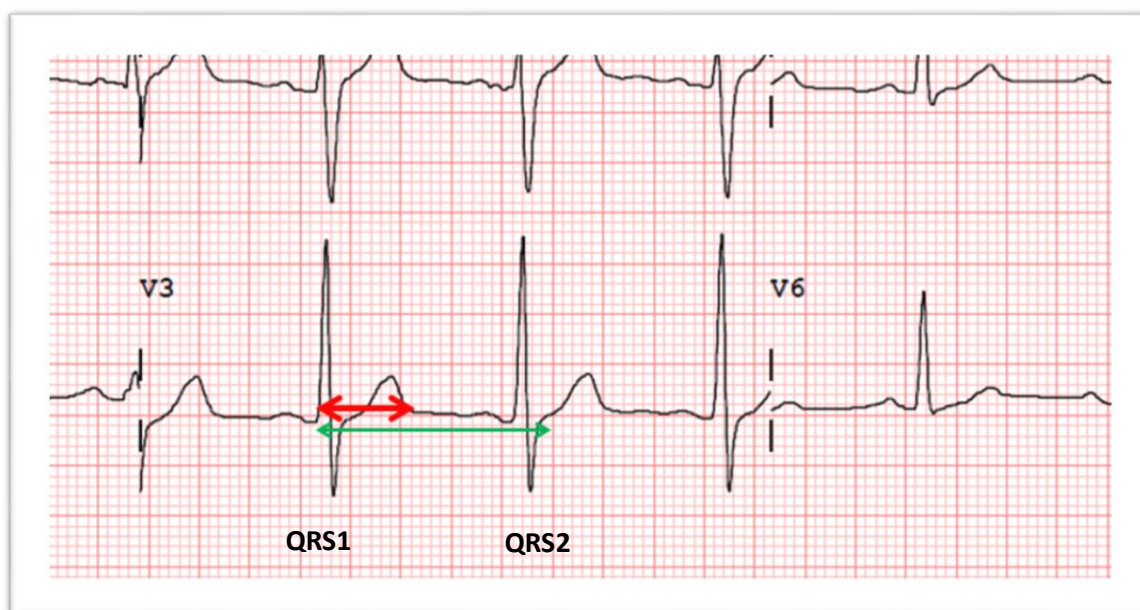


A continuación marcamos el punto medio entre este punto azul y el comienzo del siguiente QRS, (QRS 2), (flecha roja).



El intervalo entre este punto y el origen del QRS1, representado como un segmento verde, es la media de la unidad y el intervalo RR, es decir el denominador de la nueva fórmula.

Ya, solo nos queda estimar visualmente, si el QT es “claramente menor” de la mitad del segmento que acabamos de definir, para confirmar, como es el caso del ejemplo, que el paciente tiene un QT normal.



En un sencillo proceso, el “método de la mitad de la media” nos permite clasificar visualmente un intervalo QT como normal, límite o patológico, sin cálculos matemáticos.

## Validación de la nueva fórmula

### Series publicadas

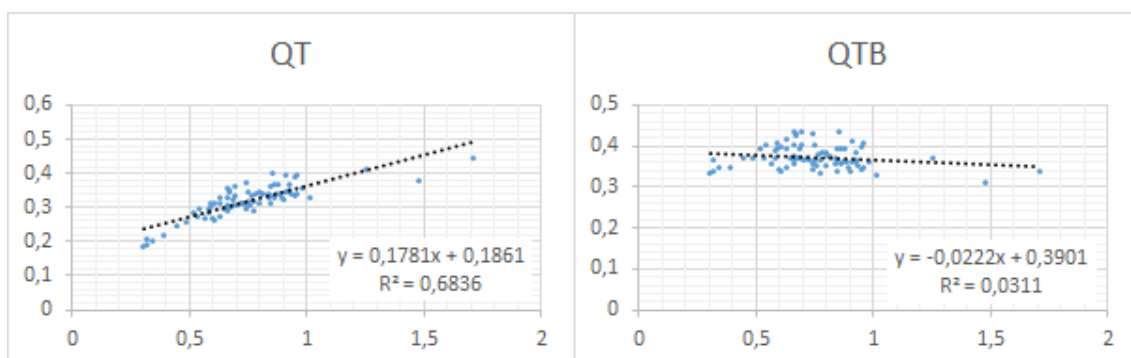
A continuación, revisamos los estudios encontrados en la literatura, describimos sus características metodológicas fundamentales (número de pacientes, género, edad, forma de determinación del QT...), y presentamos la relación del intervalo RR con el QT y con el QT corregido por las fórmulas (Bazett, Fridericia, Nueva Fórmula, Sagie y Hodges )

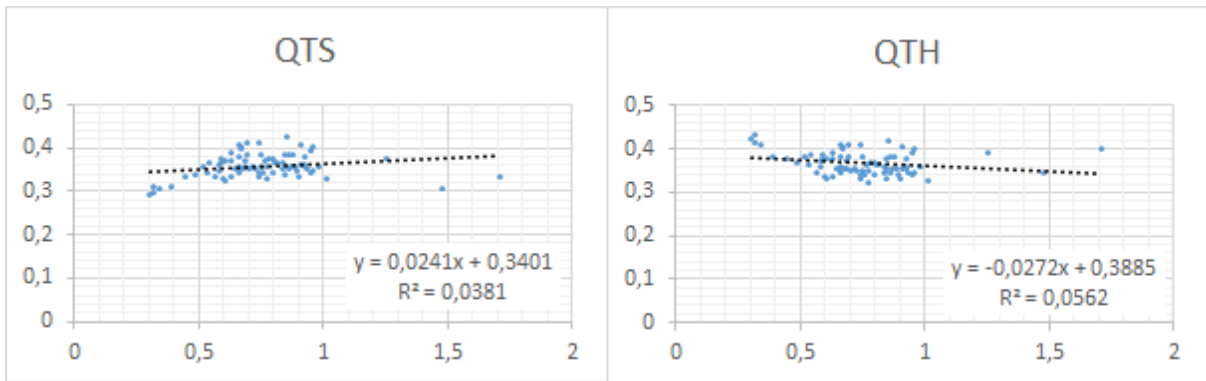
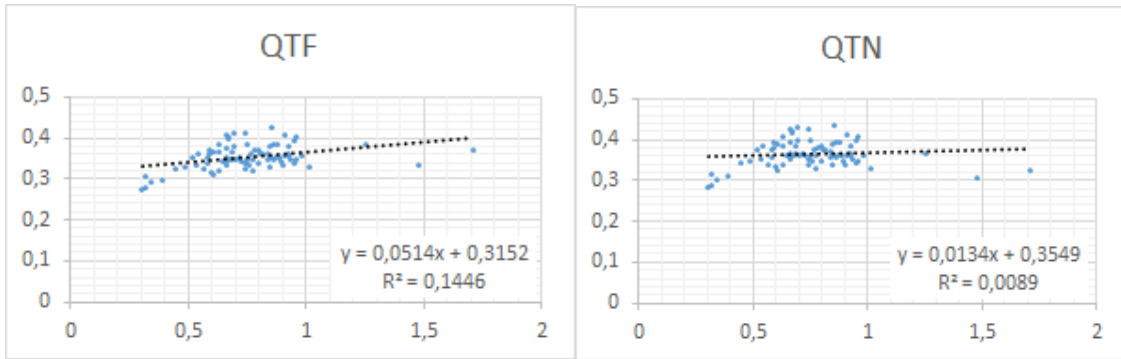
Recordemos que la finalidad de las fórmulas para corregir el QT, es hacer que el QT corregido sea independiente de la FC. La fórmula ideal de corrección del QT debe hacer que la pendiente de la línea de regresión del QTc frente a RR, sea cero. Por ello, una fórmula de corrección del QT será mejor cuanto más próxima a cero sea la pendiente de la línea de regresión<sup>125</sup>.

### Bazett

Con este estudio<sup>9</sup>, publicado en 1920, empezó todo. Incluyó 39 sujetos sin patología cardíaca conocida, 20 hombres y 19 mujeres, de edades comprendidas entre 14 y 53 años. La determinación del QT fue, por supuesto manual, aunque empleó un episcopio para proyectar sobre una pantalla milimetrada, la derivación II y realizar así las mediciones.

Hemos obtenido los datos digitalizando punto a punto la gráfica original.





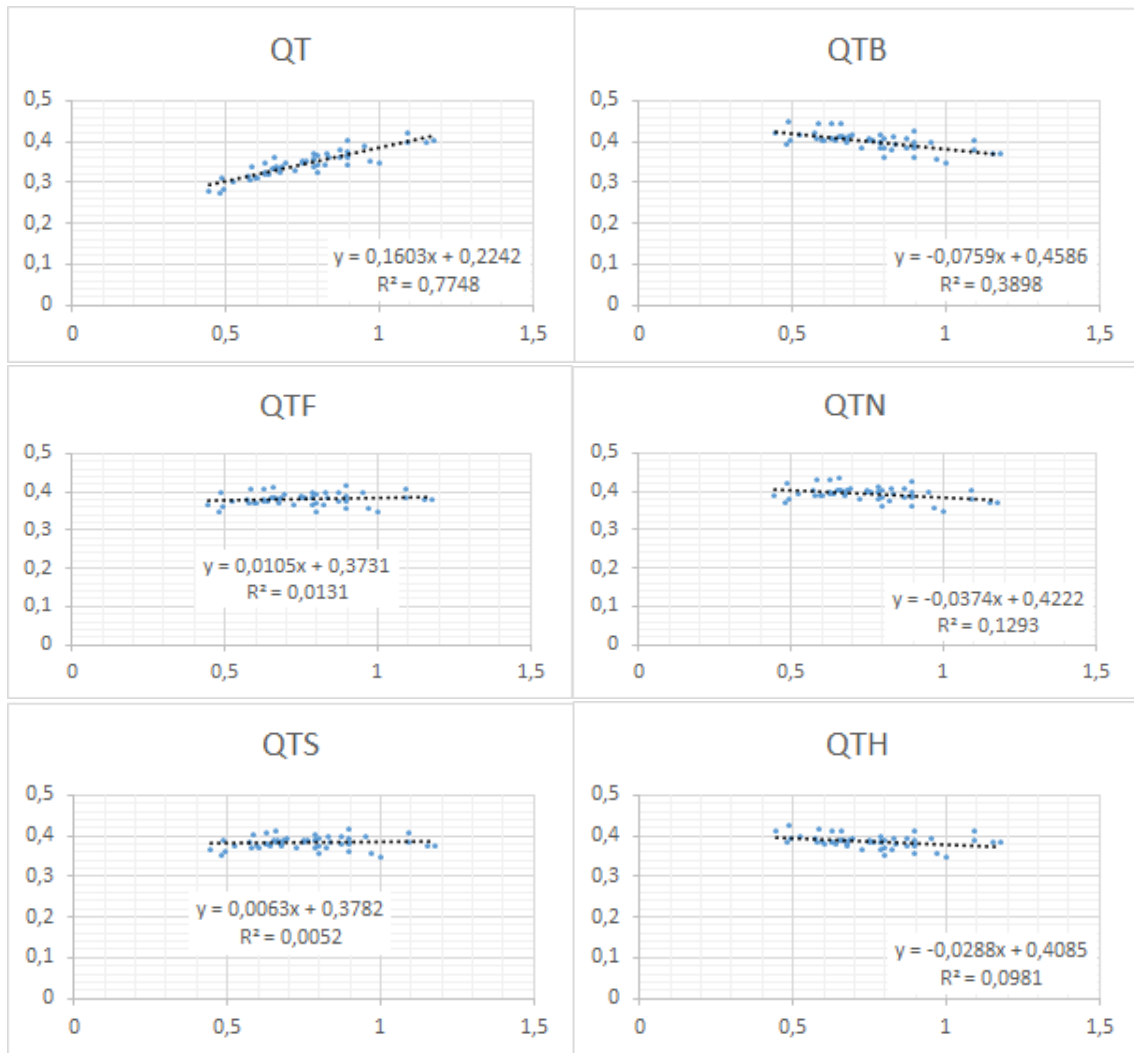
	QT	QTB	QTF	QTN	QTS	QTH
Pendiente	0.17812	-0.02215	0.05144	0.01337	0.02412	-0.02716

Como puede verse, en la propia serie de Bazett, nuestra fórmula es mejor que la original.

### Fridericia

También publicado en 1920<sup>10</sup>. Incluyó 50 sujetos sin cardiopatía, de ambos sexos, de 30 a 81 años. Determinación manual del QT.

Obtenemos los datos de la tabla del autor incluida en la publicación



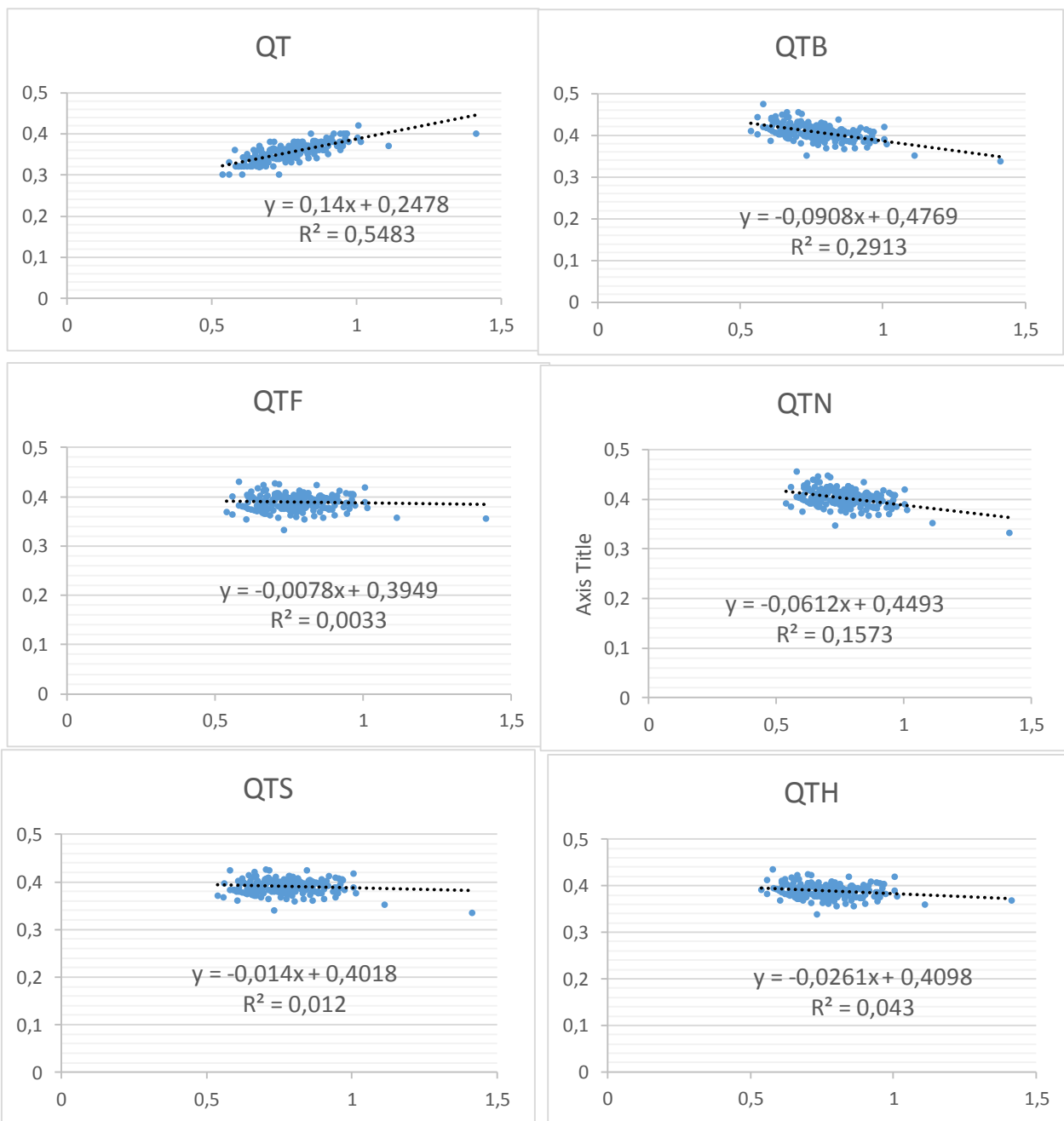
	QT	QT B	QT F	QT N	QT S	QT H
Pendiente	0.16	-0.07595	0.01053	-0.03741	0.00625	-0.02884

Podemos ver que la fórmula de Sagie realiza una corrección casi óptima. Por el contrario apreciamos la clara hipercorrección de la fórmula de Bazett.

Shiple<sup>133</sup>

Aporta los datos de 200 sujetos jóvenes sanos (100 hombres y 100 mujeres, edad entre 20 y 35 años). Realiza la medición manual del QT en DII en el 95% de los casos.

Obtenemos los datos digitalizando, punto a punto, las dos gráficas del artículo original (mujeres y hombres), y los combino para dar valores globales.



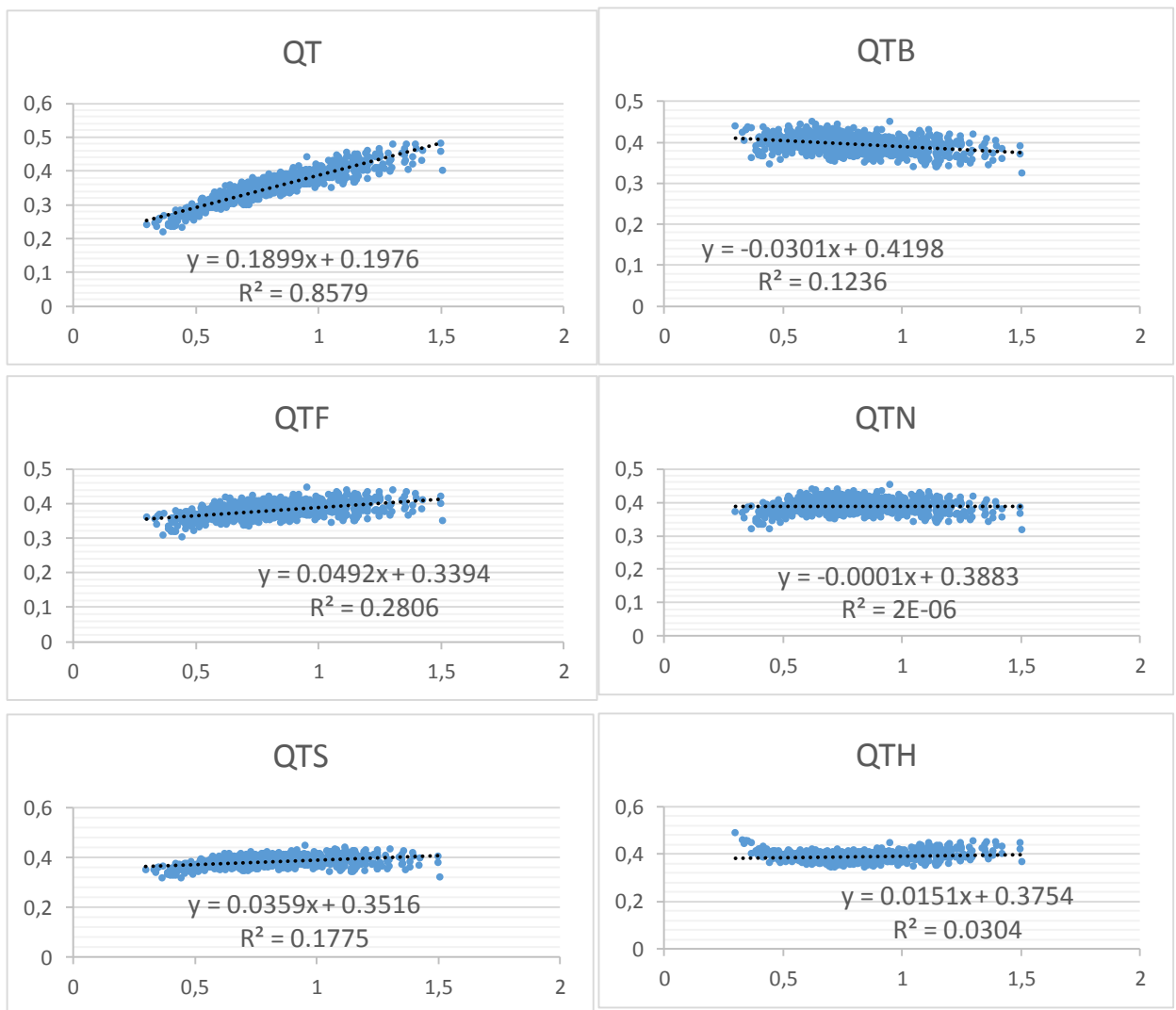
	QT	Bazett	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Pendiente	0.14	-0,0908	-0,0078	-0,0612	-0,014	-0,0261

Vuelve a verse el carácter hipercorrector de la fórmula de Bazett.

Ashman<sup>134</sup>

Publicado en 1942. Incluye 432 varones, 425 mujeres y 226 niños, mayoritariamente sin cardiopatía. Determinación manual de los intervalos, en la derivación “con la onda T más alta”. En nuestro análisis incluimos solo los adultos.

Hemos obtenido los datos digitalizando punto a punto la gráfica original de la población adulta.

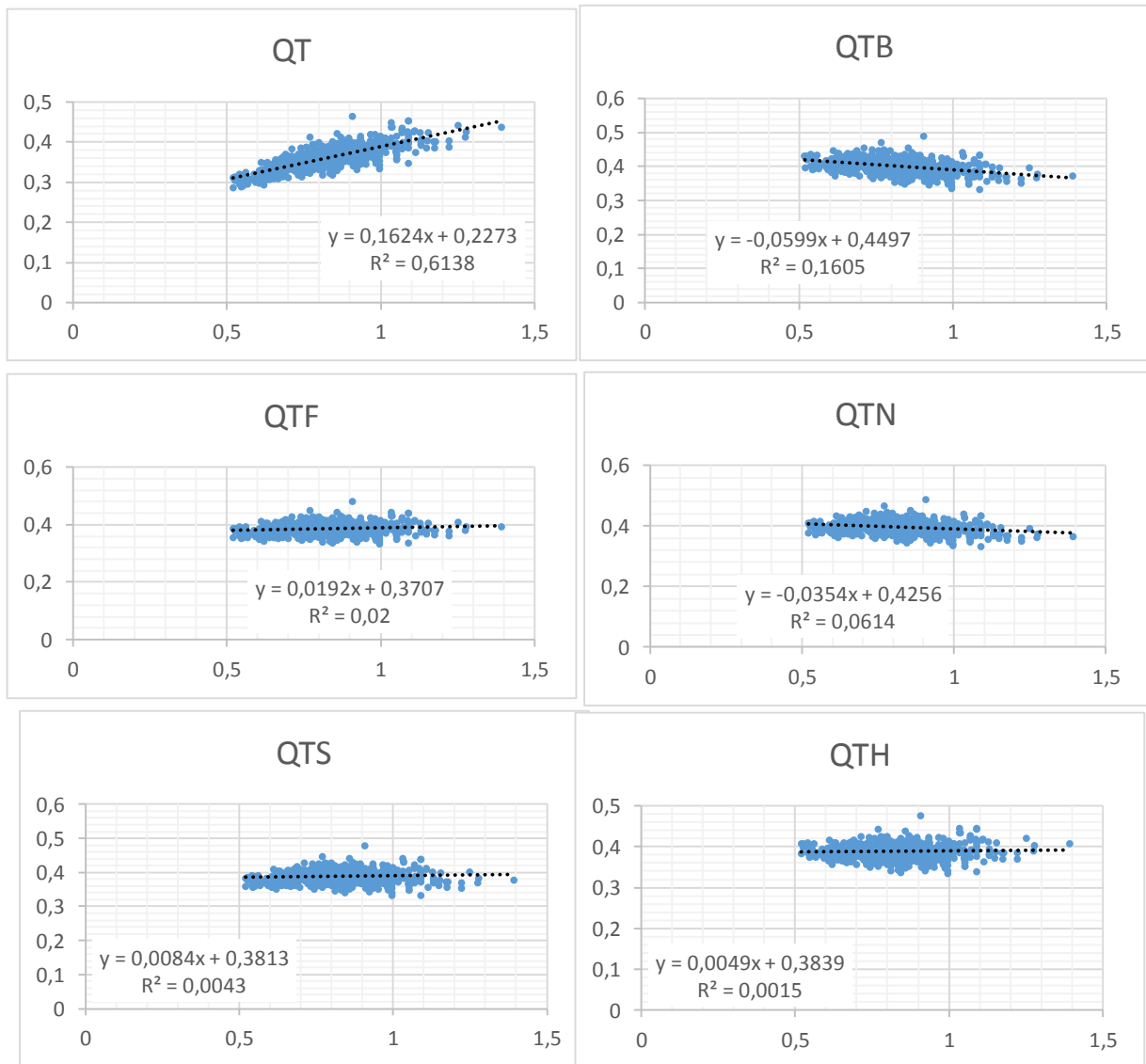


	QT	Bazett	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Pendiente	0.1899	-0.0301	0.0492	-0.0001	0.0359	0.0151

Hodges<sup>122</sup>

Hodges presenta su fórmula en el congreso del American College of Cardiology de 1983, y publica de forma más amplia sus resultados en 1997. Su población de individuos sanos incluye 304 mujeres y 303 hombres, de edades comprendidas entre 15 y 94 años. No detalla el método de medición de los intervalos electrocardiográficos.

Obtenemos los datos digitalizando, punto a punto, la gráfica que aparece en el artículo de 1997.

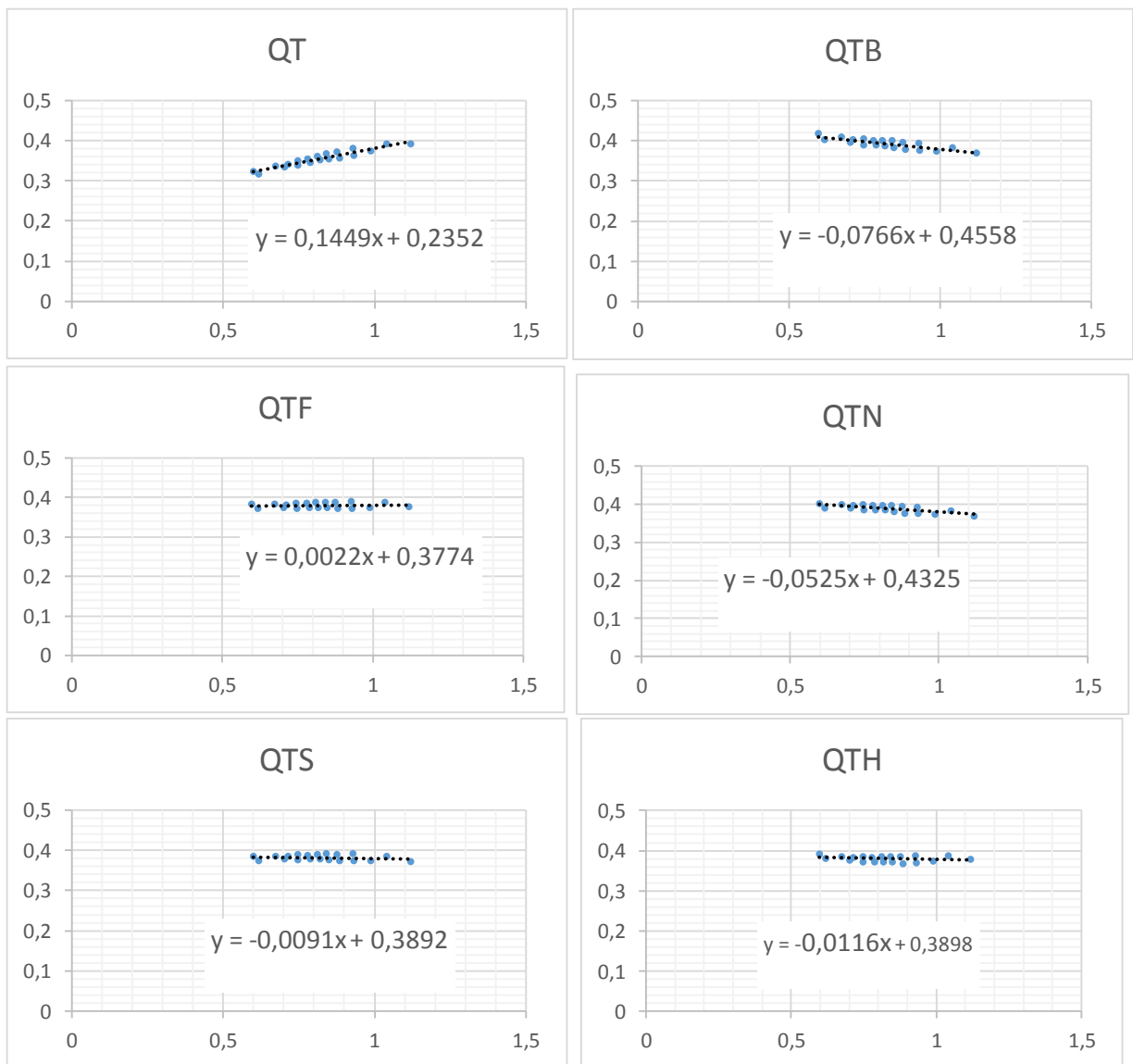


	QT	Bazett	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Pendiente	0,1624	-0,0599	0,0192	-0,0354	0,0084	0,0049

## Sagie<sup>120</sup>

Utiliza la población del estudio de Framingham, para desarrollar una fórmula de corrección del QT. Excluye pacientes con cardiopatía, y los que tomaban fármacos con potencial de alargar el intervalo QT. Incluye 2239 varones y 2779 mujeres de edades entre 28 y 62 años. Realiza las mediciones en papel, con ayuda de compás y lupa. Define el final del QT como el punto en que la T llega a la línea de base.

Obtenemos los datos (por deciles) de las tablas del artículo. Combinamos los datos de hombres y mujeres para nuestro análisis.

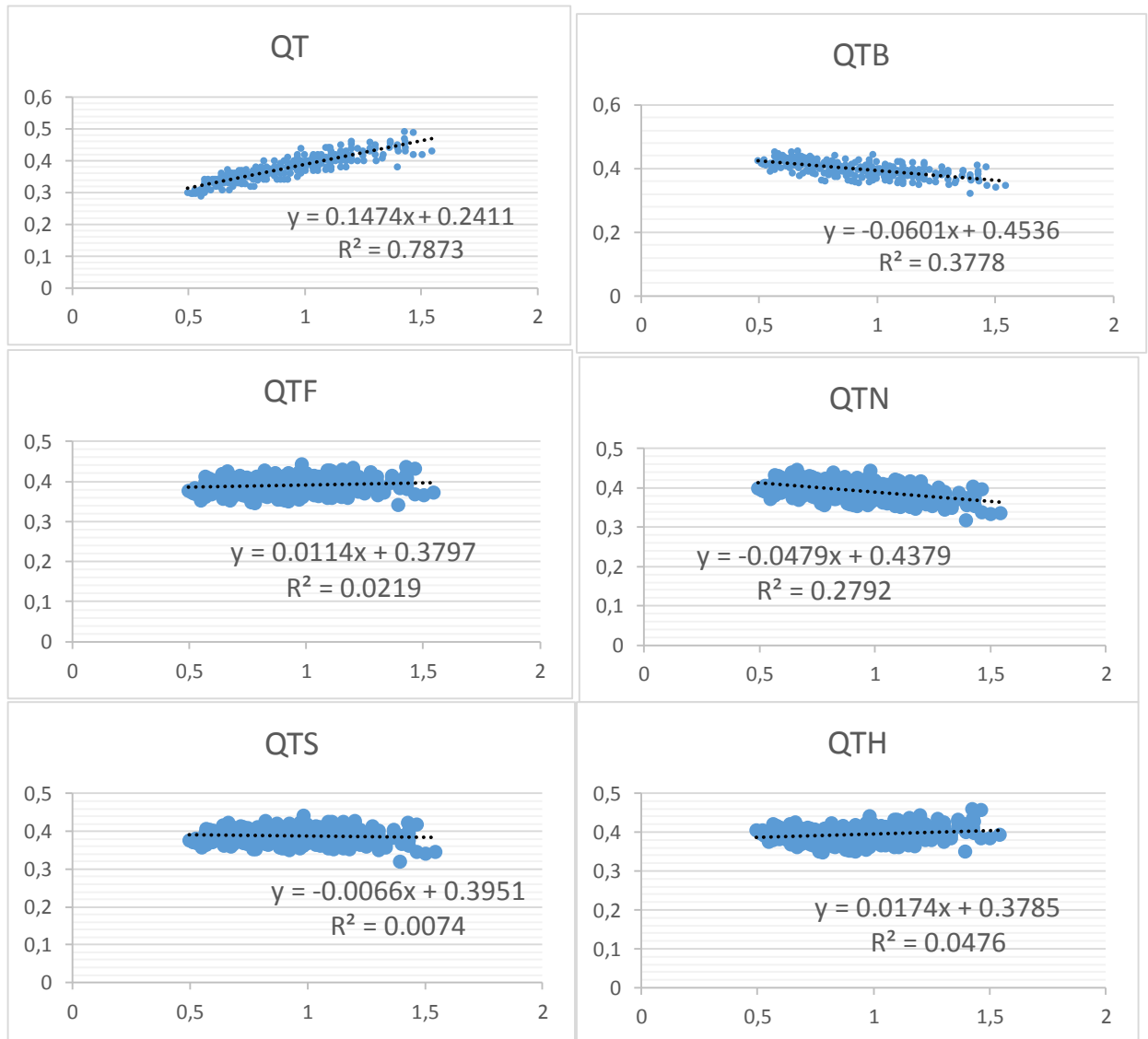


	QT	Bazett	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Pendiente	0.1449	-0.0766	0.0022	-0.0525	-0.0091	-0.0116

**Karjalainen<sup>135</sup>**

Propone un nomograma para la corrección del QT, que estratifica la población en tres subgrupos de frecuencia cardiaca, con una regresión lineal distinta para cada tramo. La población son hombres jóvenes (edad media 21 años), aspirantes a piloto en las fuerzas armadas finesas. Los Ecgs se registraron con un aparato Marquette 12SL, a 50 mm/s. El QT se midió manualmente, empleando el método standard, “en la derivación en que era más largo” y presentaba un final de la onda T bien definido.

Obtenemos los datos digitalizando, punto a punto, la gráfica del artículo.

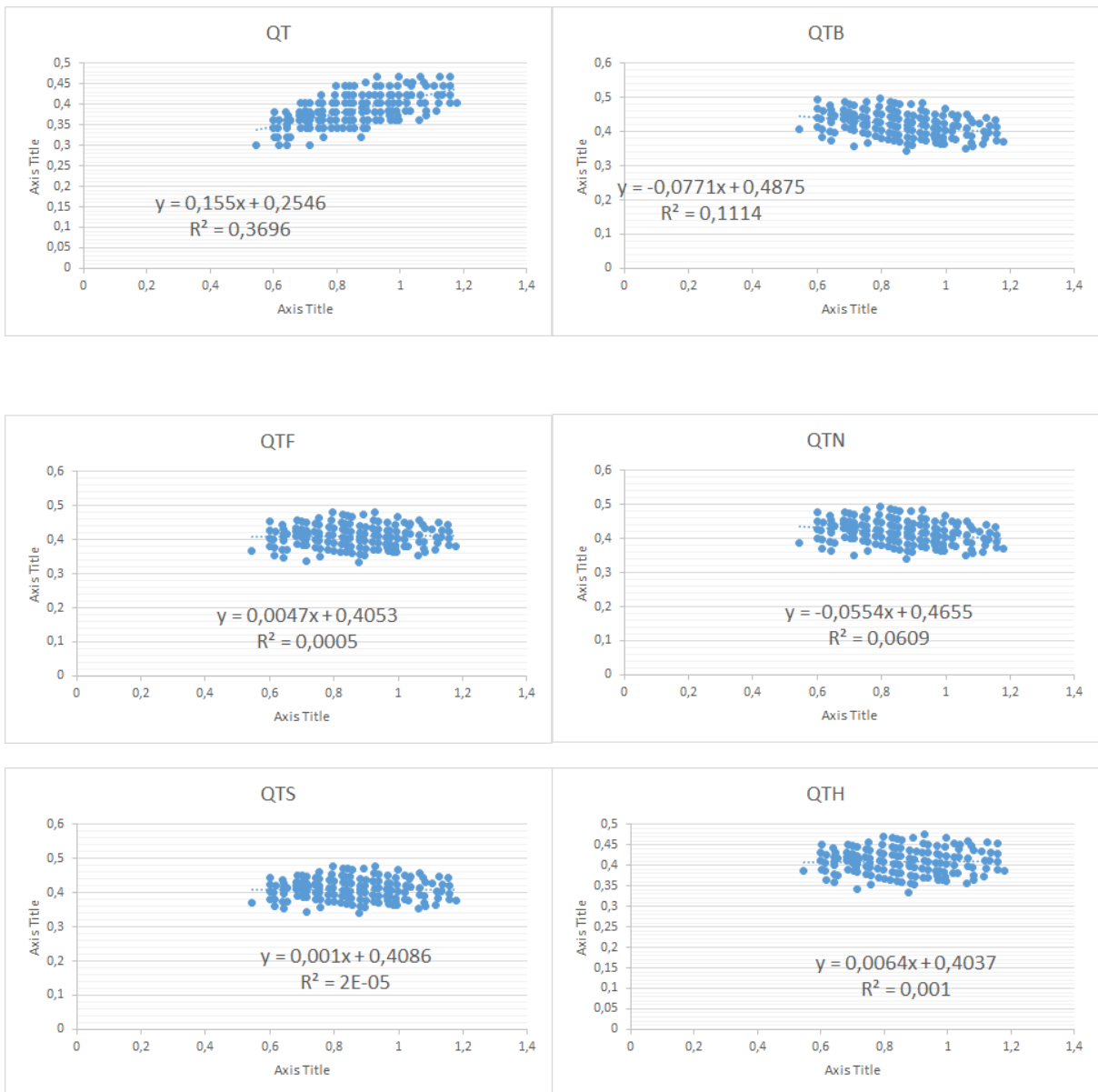


	QT	Bazett	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Pendiente	0.1474	-0.06	0.0114	-0.047	-0.0066	0.0174

**Puddu<sup>136</sup>**

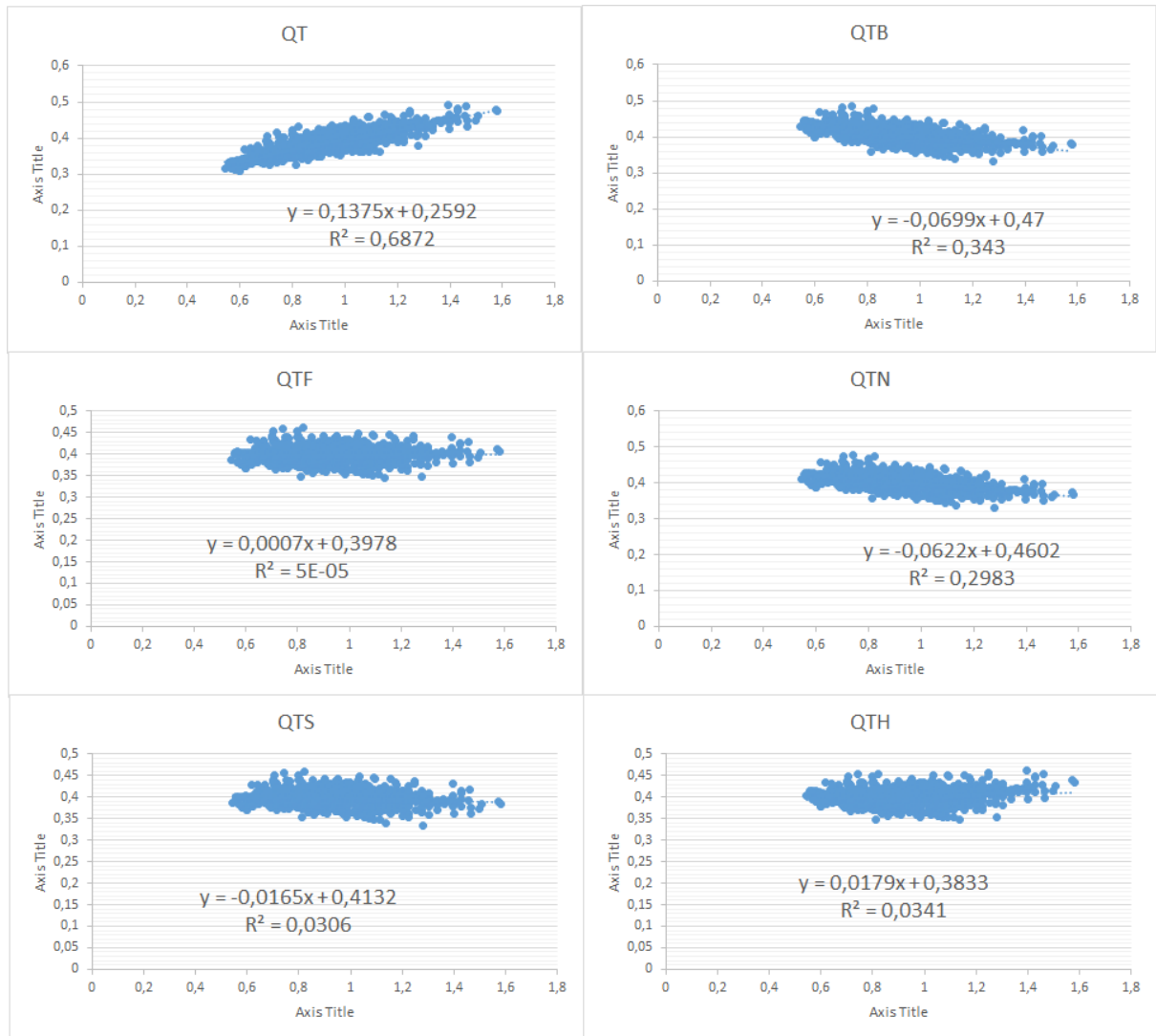
Publica los datos de 881 varones, de edades comprendidas entre 40 y 59 años. Utilizo para mi análisis un subgrupo de 588 sujetos con electrocardiograma normal. Mide los intervalos de forma manual, con lupa, en la derivación II. Define el final del QT como el punto en que la T llega a la línea de base.

Digitalizo, punto a punto, los datos individuales de la gráfica del artículo.



Pendiente	QT	Bazett	Fride	Nueva	Sagie	Hodges
	0,155	-0,0771	0,0047	-0,0554	0,001	0,0064

Aporta los datos de 1100 sujetos sanos. Edad media 33 años. Predominan los varones (913). Electrocardiograma realizado en Marquette MAC, y los intervalos medidos por el software QT Guard, que da la mediana del QT en las derivaciones con registro analizable.



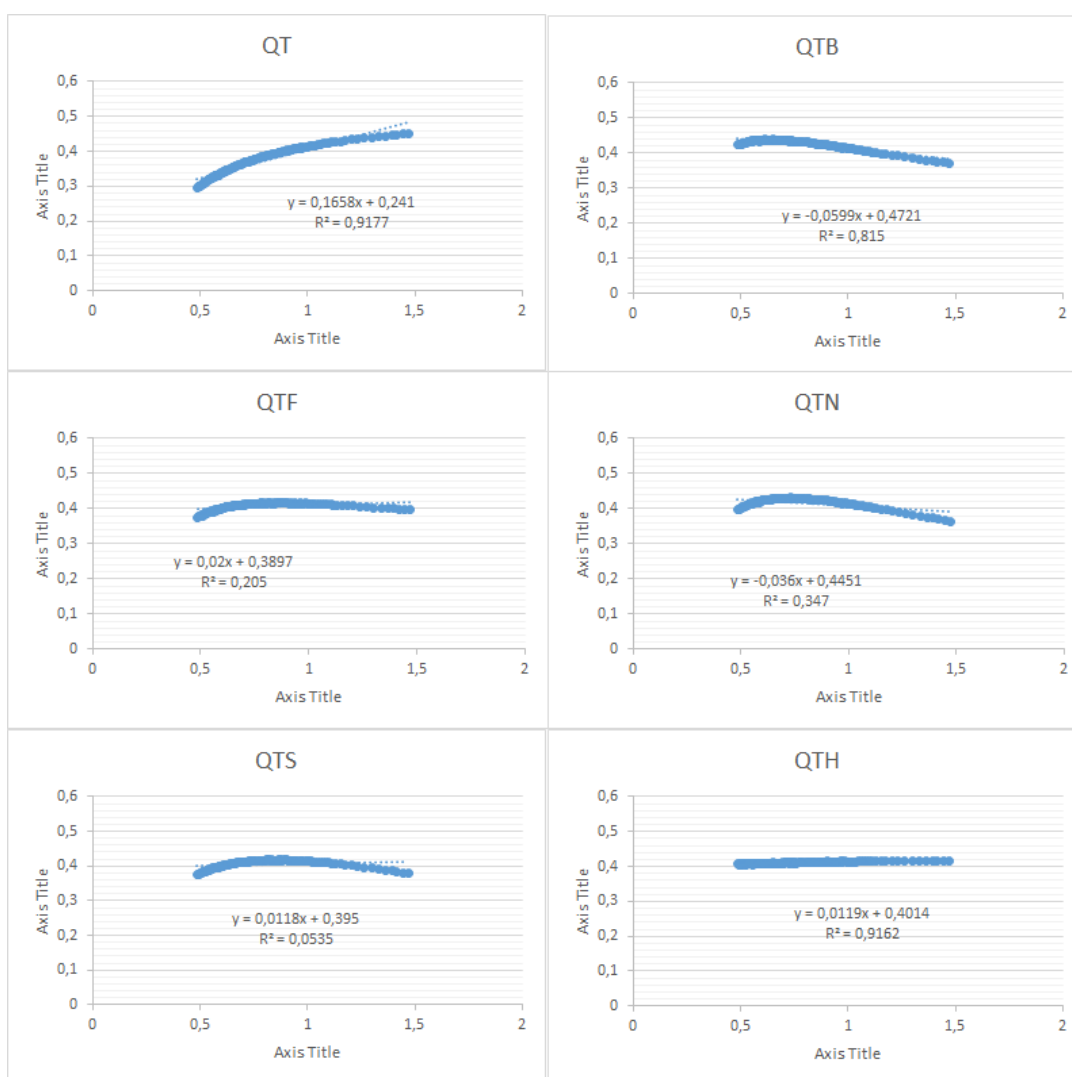
	QT	QTB	QTF	QTN	QTS	QTH
slope	0,1375	-0,0699	0,0007	-0,0622	-0,0165	0,0179

Luo<sup>114</sup>

Presenta datos de 10,303 electrocardiogramas normales (4,883 mujeres, 5,420 hombres). Edades entre 17 y 109 años con una media de 49.

Determinan automáticamente el QT empleando el algoritmo de Glasgow incorporado en electrocardiógrafos Burdick Eclipse. Este algoritmo mide un QT global, y utiliza el método “differential threshold” para definir el final de la onda T.

Obtenemos los datos digitalizando puntos sobre la línea de regresión de la gráfica del artículo.

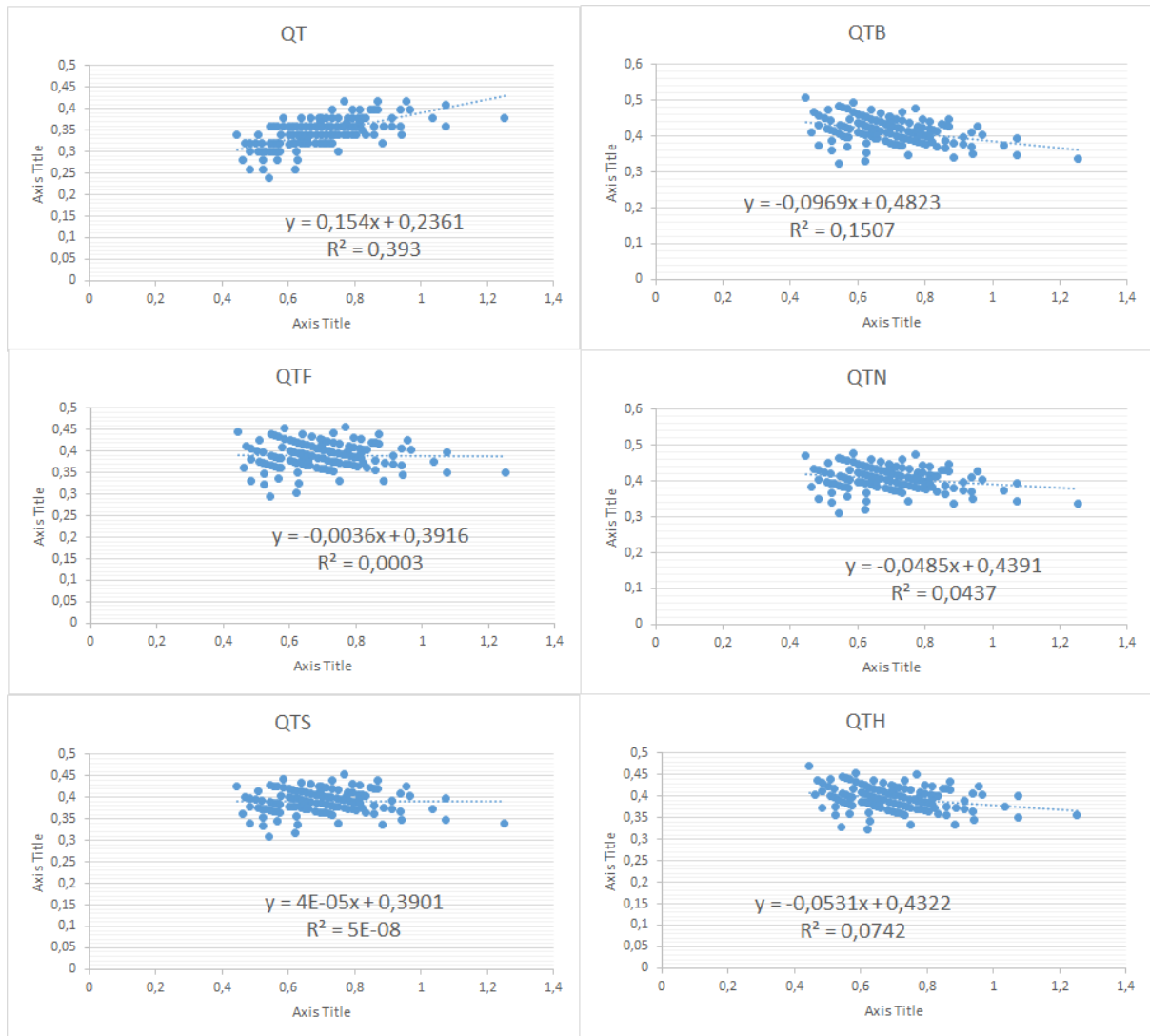


	QT	Bazett	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Pendiente	0,1658	-0,0599	0,02	-0,036	0,0118	0,0119

Dogan<sup>138</sup>

Aporta datos de 210 varones sanos. Edad entre 35 y 60 años. Determinación manual de los intervalos QT medidos en la derivación II. Define el final de la onda T como el punto en que la rama descendente llega a la línea de base.

Obtengo datos individuales digitalizando la gráfica punto a punto.

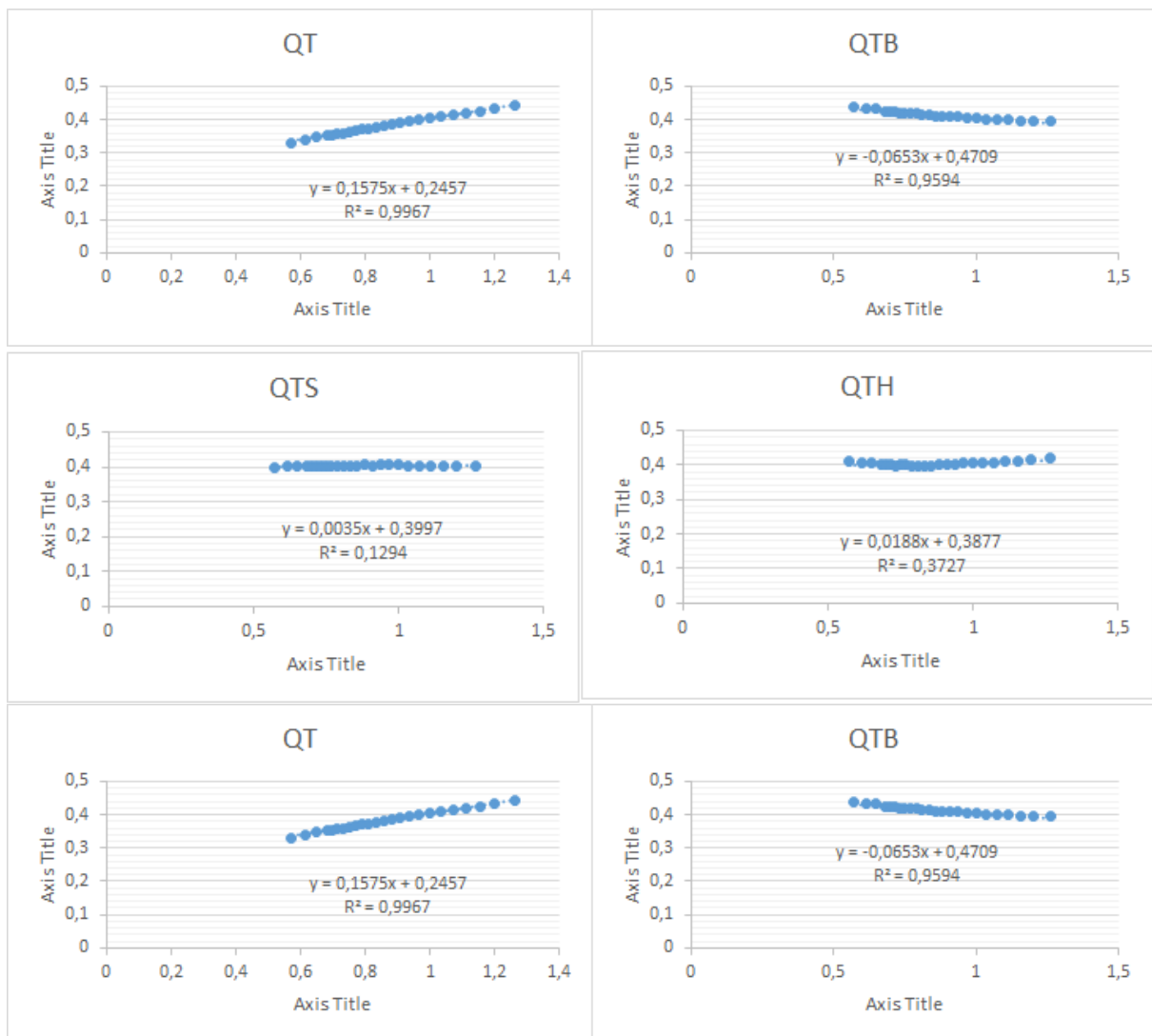


	QT	QTB	QTF	QTN	QTS	QTH
Slope	0.154	-0.097	-0.004	-0.049	4.00E-05	-0.053

Presenta datos de 5,939 electrocardiogramas normales, 2935 mujeres, 3004 hombres. Edad media de 47 años, con un rango de 15 a 91.

Registro en papel a velocidad standard, y medición manual sobre el papel, realizada por uno de los autores, empleando para el final del QT la definición standard.

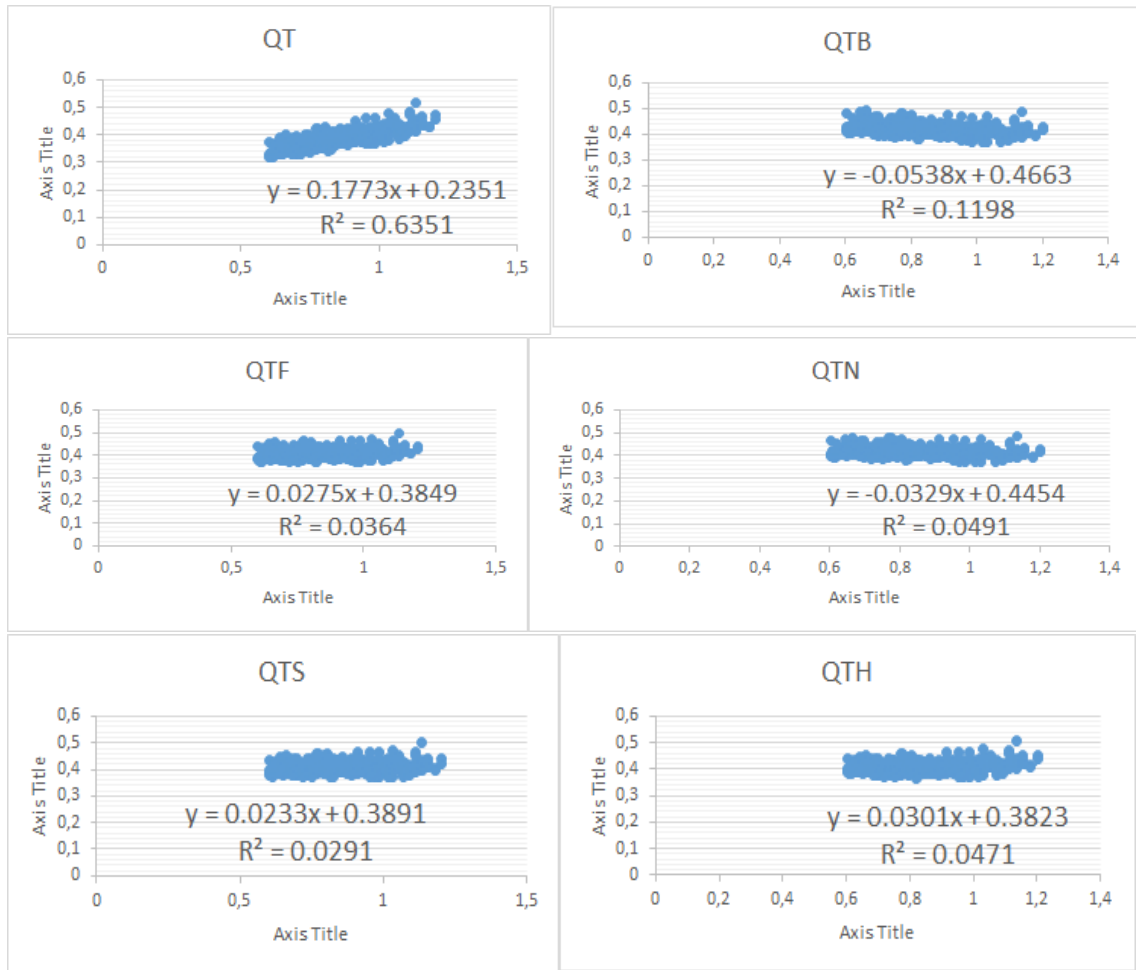
Obtenemos los datos, agrupados en intervalos de frecuencia cardiaca, de una tabla de la publicación.



	QT	Bazett	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Pendiente	0,1575	-0,0653	0,0123	-0,0485	0,0035	0,0188

Presenta datos de 13039 electrocardiogramas normales (6351 varones y 6688 mujeres de edades entre 4 y 99 años) , combinando los registros de los estudios basales de varios ensayos clínicos patrocinados por Lilly. Los ECGs se realizaron con un electrocardiógrafo Marquette, con el algoritmo MUSE para la medida automática del intervalo QT. Las medidas fueron supervisadas por cardiólogos. Emplearon para la definición del final de la onda T el método de la tangente.

Obtengo los datos digitalizando la gráfica del estudio.

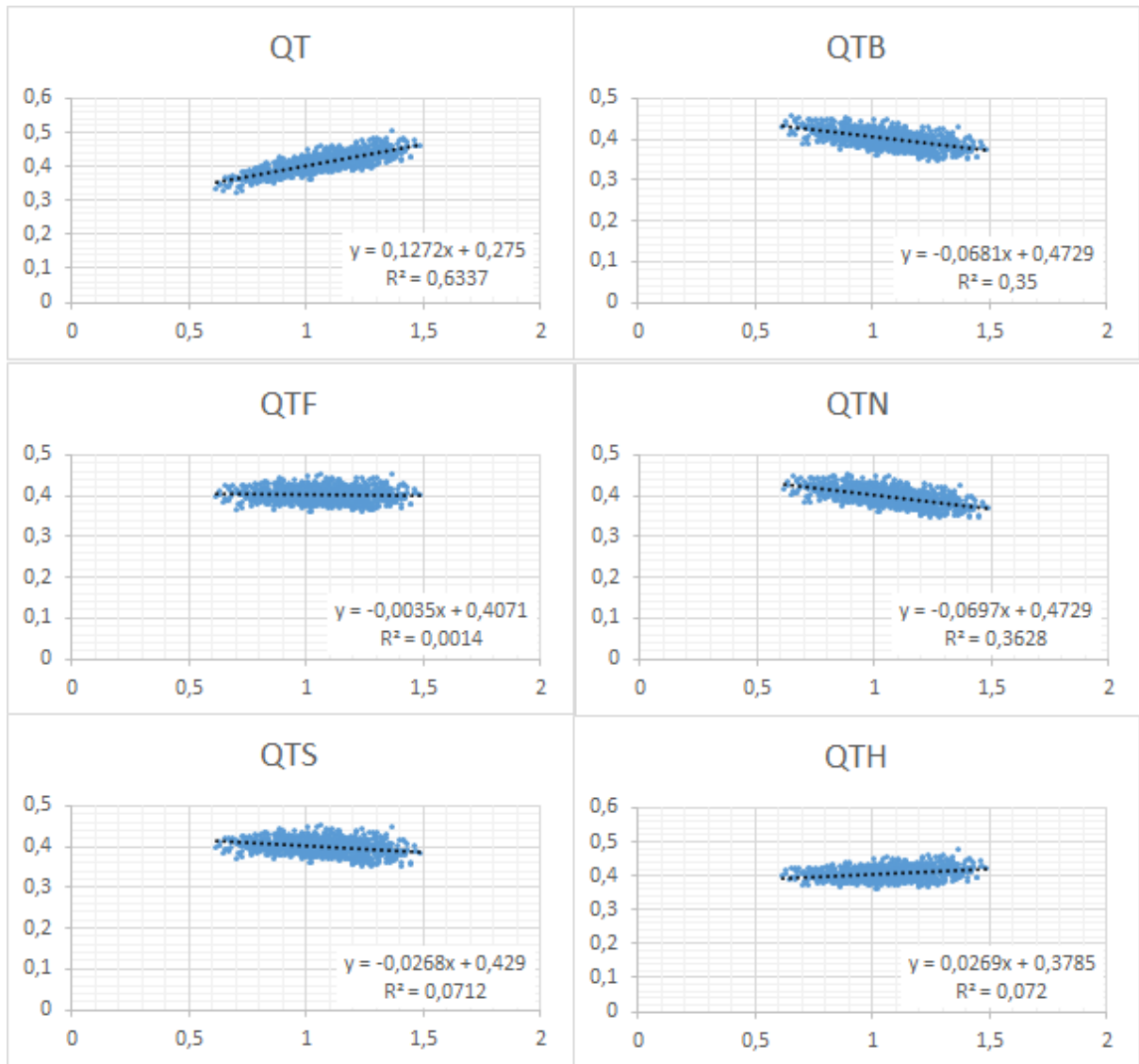


	QT	Bazett	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Slope	0.1773	-0.0538	0.0275	-0.0329	0.0233	0.0301

Goto<sup>141</sup>

Presenta los datos de 1276 varones sanos. Los electrocardiogramas se realizaron con un aparato Fukuda Denshi, que mide el QT por el método de “differential threshold” en todas las derivaciones, y da el valor medio. Las determinaciones fueron supervisadas por un cardiólogo.

Obtengo los datos digitalizando punto a punto la gráfica del artículo.



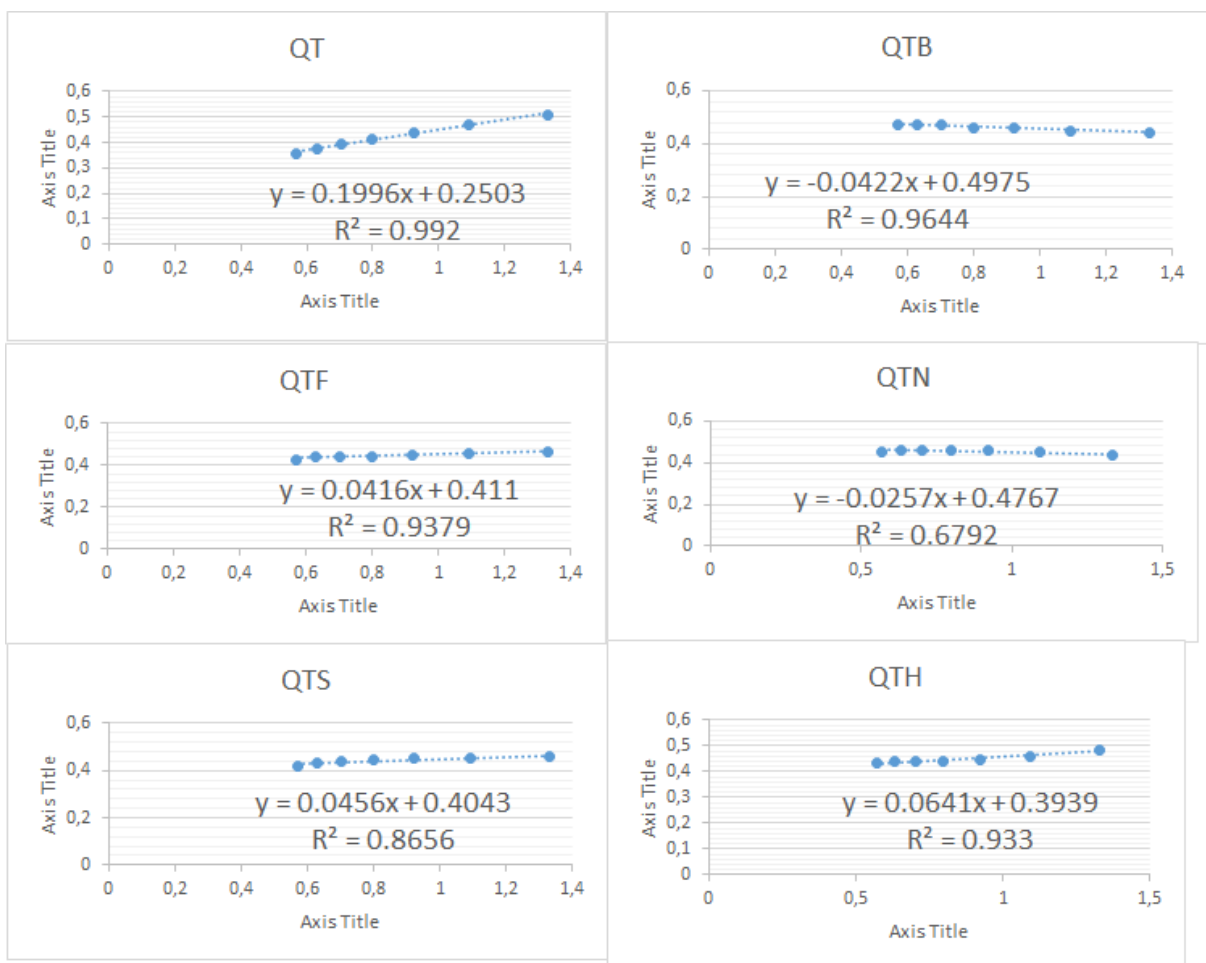
	QT	Bazett	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Pendiente	0,1272	-0,0681	-0,0035	-0,0697	-0,0268	0,0269

Rautaharju<sup>142</sup>

Rautahartu reporta en 2014 los valores de QT y RR en un conjunto de 57595 individuos sanos de ambos sexos (54% mujeres), recogidos en varios estudios poblacionales. Edades entre 5 y 90 años.

Electrocardiogramas medidos manualmente por cardiólogos, trabajando sobre el trazo digitalizado en pantallas de alta resolución, en 45,959 casos, y de forma automática (algoritmo Marquette) en los 11,636 restantes.

Obtenemos los datos digitalizando una gráfica donde se representan el QT medio en los diferentes rangos de la frecuencia cardiaca.



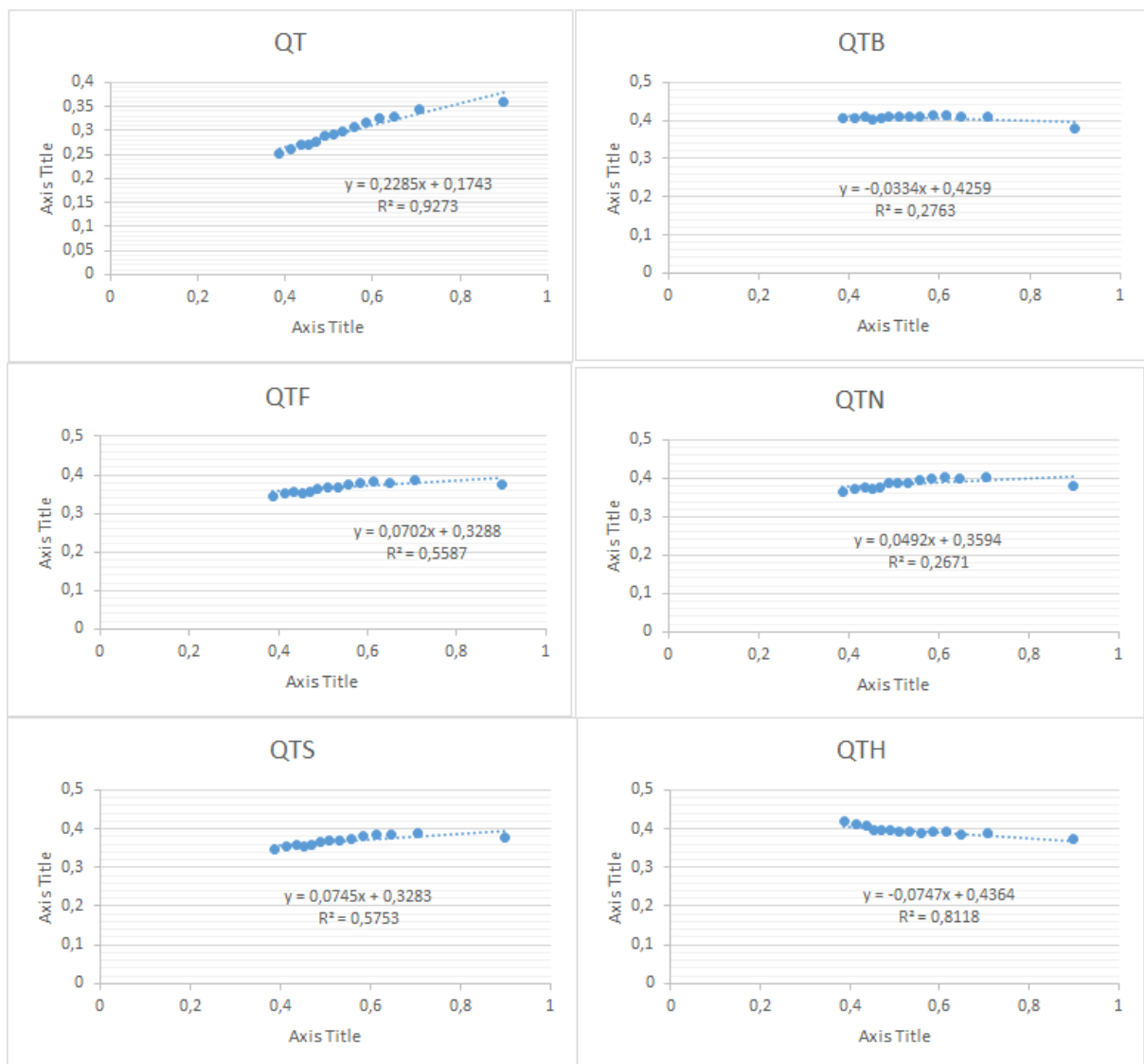
	QT	Bazett	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Pendiente	0.1996	-0.0422	0.0416	-0.0257	0.0456	0.0641

Davignon<sup>143</sup>

Aporta datos de una población de 2141 niños blancos sanos (1132 niñas y 1099 niños) desde el nacimiento hasta los 16 años.

Electrocardiogramas analizados automáticamente usando un algoritmo de la Mayo Clinic, que mide “un complejo representativo de la mayoría”, validados manualmente por dos expertos. Determina el QT en V5.

Obtenemos los datos digitalizando una gráfica donde se representan el QT medio en los diferentes rangos de la frecuencia cardiaca.

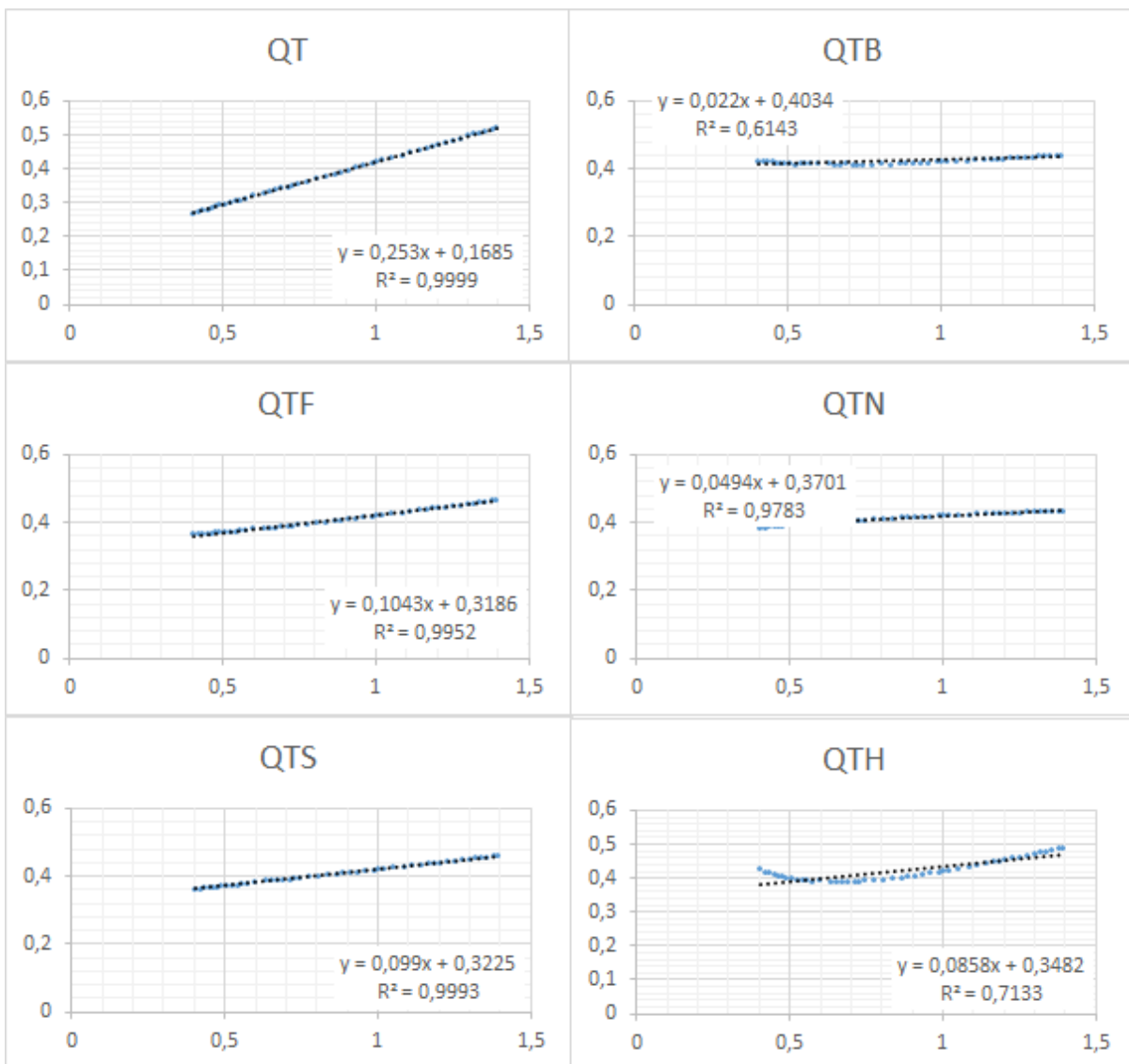


	QT	Bazett	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Pendiente	0,2285	-0,0334	0,0702	0,0492	0,0745	-0,0747

Wernicke<sup>144</sup>

Aporta datos de 2288 niños de 6 a 17 años (media 10,8), el 22,9 % eran niñas. Sin cardiopatía conocida, con trastorno de atención hiperactividad. Las mediciones se realizaron de forma manual, o automática empleando el algoritmo Marquette 12SL, supervisado por un cardiólogo pediátrico.

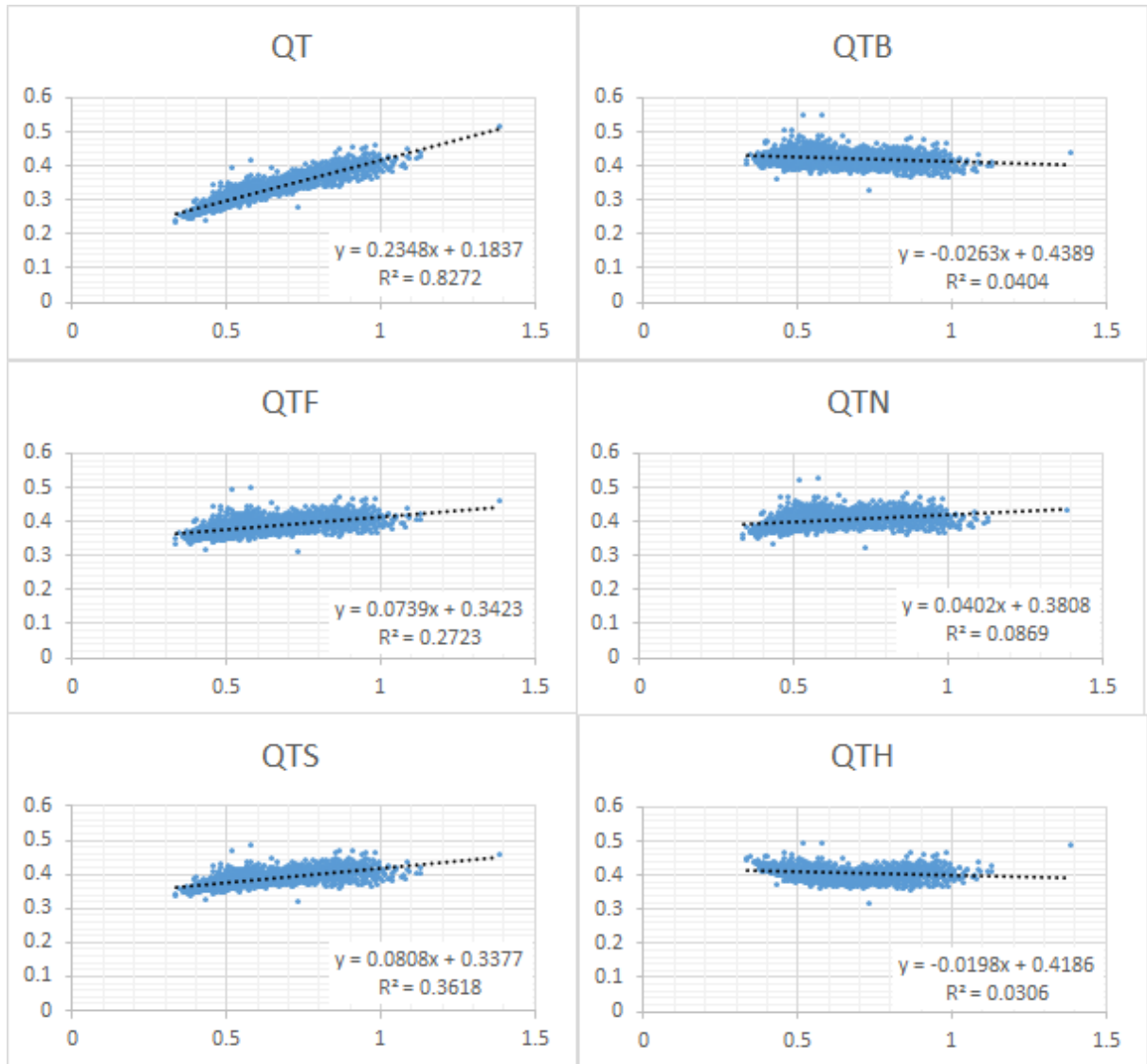
Obtenemos los datos digitalizando puntos sobre la línea de regresión de la gráfica del artículo.



	QT	Bazett	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Pendiente	0,253	0,022	0,1043	0,0494	0,099	0,0858

Presenta los datos de 2170 electrocardiogramas normales de ambos géneros. Edad entre 0 y 20 años. Determina los intervalos electrocardiográficos empleando el algoritmo Marquette 12 SL, supervisado por un cardiólogo pediátrico.

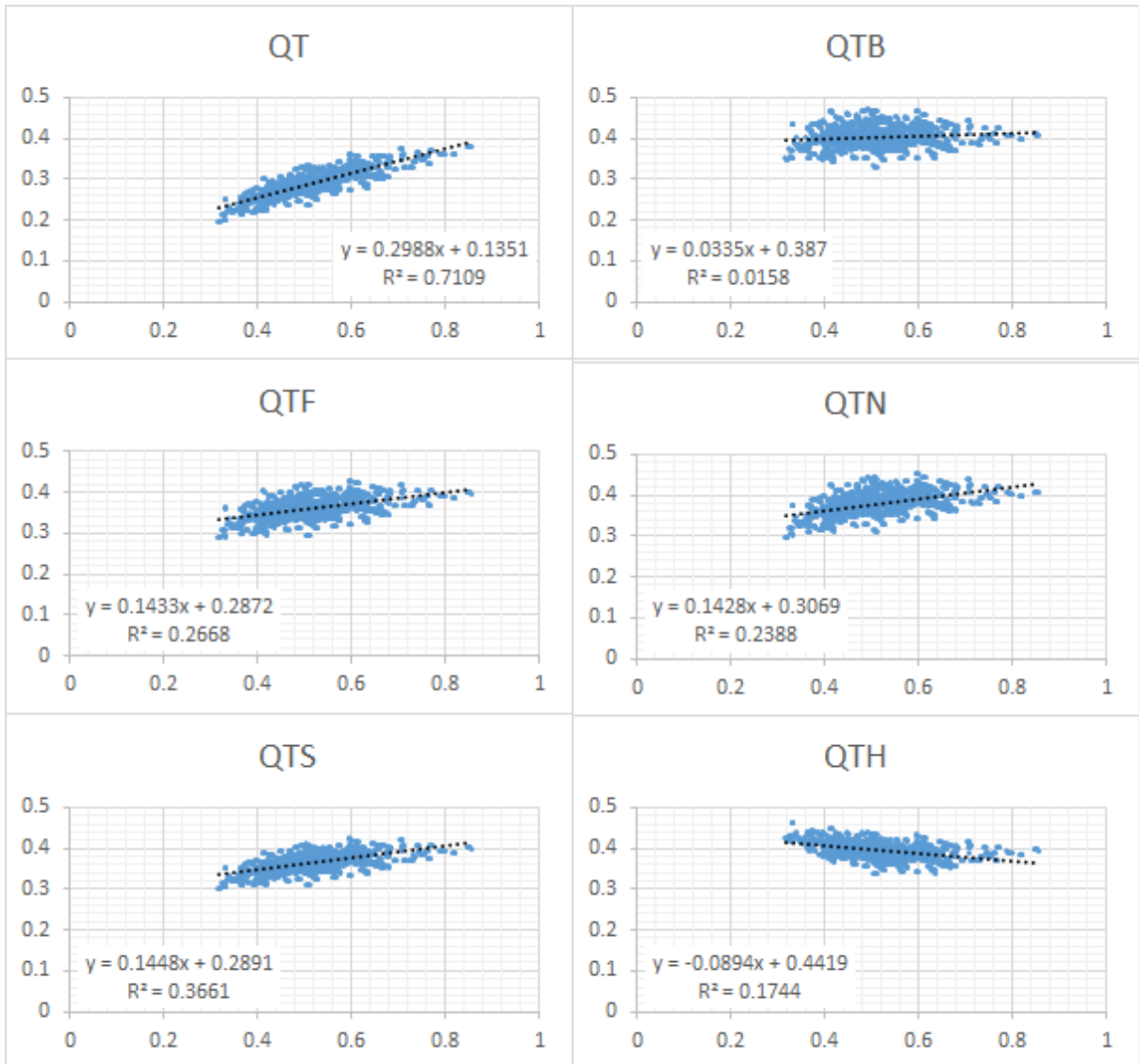
Obtenemos datos digitalizando punto a punto una gráfica del artículo.



	QT	Bazett	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Pendiente	0.2348	0.0263	0.0739	0.0402	0.0808	-0.0198

Publica los datos de 702 electrocardiogramas normales obtenidos en menores de 6 años de ambos géneros, el 54% niños. Los intervalos fueron medidos de forma manual en DII y excepcionalmente en V5. La medida se realizó en un trazado digitalizado ampliado 4 veces.

Obtenemos los datos digitalizando punto a punto la gráfica del artículo.



	QT	BAZETT	Fridericia	Nueva	Sagie	Hodges
Pendiente	0.2988	0.0335	0.1433	0.1428	0.1448	-0.0894

Las siguientes tablas resumen lo expuesto en las páginas anteriores:

Estudio	Lugar	Edad Media	Pacientes	Genero M/H	Metodo medida	Detalles
Bazett	UK	26.2	39	20/19	Manual	II, standard
Fridericia	Alemania	26.6	50	21/28	Manual	
Shipley	USA	28	200	100/100	Manual	II, standard
Ashman	USA		857	425/432	Manual	T más alta, standard
Hodges	USA	55	607	394/303	Manual	
Sagie	USA	44	5018	2779/2239	Manual	QT más largo, Standard
Karjalainen	Finlandia	21	324	0/324	Manual	QT más largo, Standard
Puddu	Italia	50	588	0/100	Manual	II, standard
Luo	USA	49	10303	4883/ 5420	Automático	Glasgow
Malik	UK	33	1100	187/913	Automático	Marquette
Dogan	Turquía	48	210	0/100	Manual	II, standard
Sadanaga	Japon	47	5939	2935/3004	Manual	Standard
Dmitrenko		41	13039	6688/6351	Automatico	Marquette GE
Goto	Japon	28	1276	0/100	Automatico	Fukuda Denshi
Rautaharju	USA/Canada/EU	50	57595	54/46	Autom/Manual	
Davignon	Canada	1	2141	1132/1099	Automático	Mayo
Wernicke	USA/Canada	10.8	2288	22.9/77.1	Autom/Manual	
Quiu	USA	8	2170	1190/980	Automático	Marquette GE
Phan	USA	2.1	702	46/54	Manual	II, standard

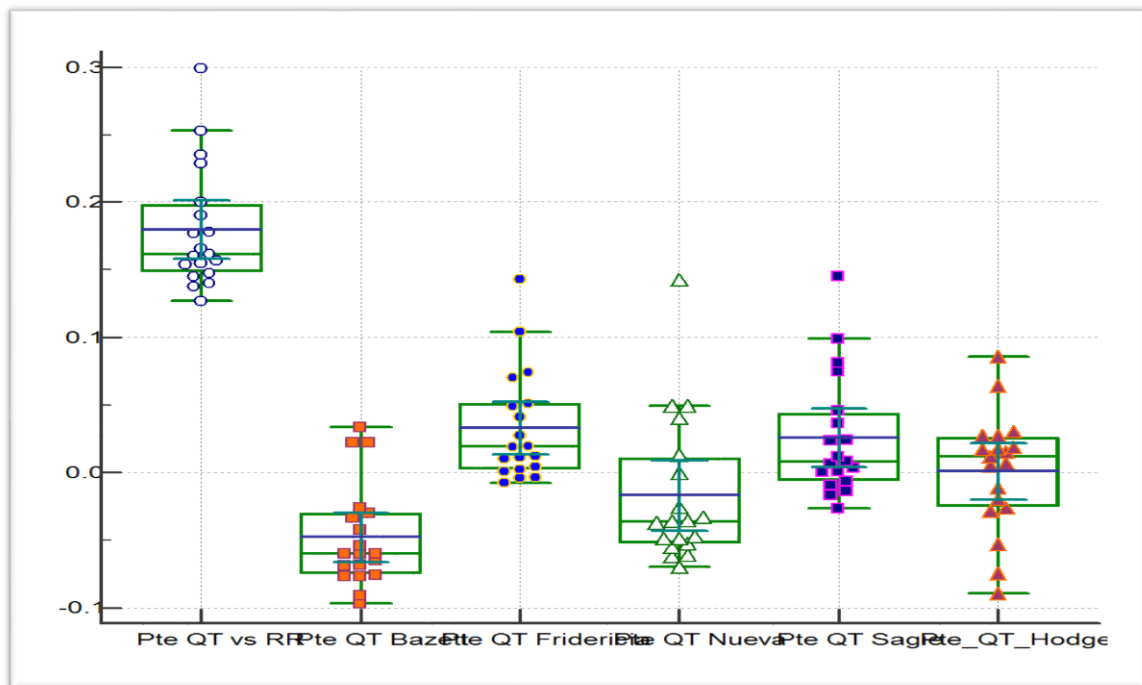
Estudio	Pte QT	Pte Bazett	Pte Fridericia	Pte Nueva	Pte Sagie	Pte Hodges
Bazett	0.178	0.022	0.051	0.013	0.024	0.027
Fridericia	0.16	-0.07595	0.01053	-0.03741	0.00625	-0.02884
Shipley	0.14	-0.0908	-0.0078	-0.0612	-0.014	-0.0261
Ashman	0.19	-0.0301	0.04917	-1.06E-04	0.0359	0.01513
Hodges	0.162	-0.05993	0.01918	-0.03539	0.00843	0.00491
Sagie	0.145	-0.07656	0.0022	-0.05248	-0.00909	-0.01157
Karjalainen	0.147	-0.06	0.0114	-0.047	-0.0066	0.0174
Puddu	0.155	-0.077	0.0047	-0.0554	0.001	0.0064
Luo	0.1658	-0.05987	0.02005	-0.03601	0.01181	0.01186
Malik	0.1375	-0.069	0.0007	-0.062	-0.0165	0.0179
Dogan	0.154	-0.097	-0.004	-0.049	4.00E-05	-0.053
Sadanaga	0.157	-0.06533	0.01233	-0.04855	0.00349	0.01881
Dmitrenko	0.177	-0.05383	0.02751	-0.0329	0.02328	0.0301
Goto	0.127	-0.06811	-0.00354	-0.0697	-0.02678	0.02692
Rautaharju	0.2	-0.04222	0.04159	-0.02574	0.04559	0.06408
Davignon	0.229	-0.03341	0.07019	0.0492	0.07448	-0.07472
Wernicke	0.253	0.02198	0.10433	0.04945	0.099	0.08579
Quiu	0.235	-0.02632	0.07394	0.04018	0.08082	-0.01985
Phan	0.2988	0.0335	0.1433	0.1428	0.1448	-0.0894

Es evidente, en primer lugar, la marcada heterogeneidad de los estudios, que difieren en número de individuos, edad, origen geográfico, criterio de selección de los sujetos, y forma de registro y análisis del electrocardiograma, de tal forma que no hay dos estudios que tengan una metodología semejante.

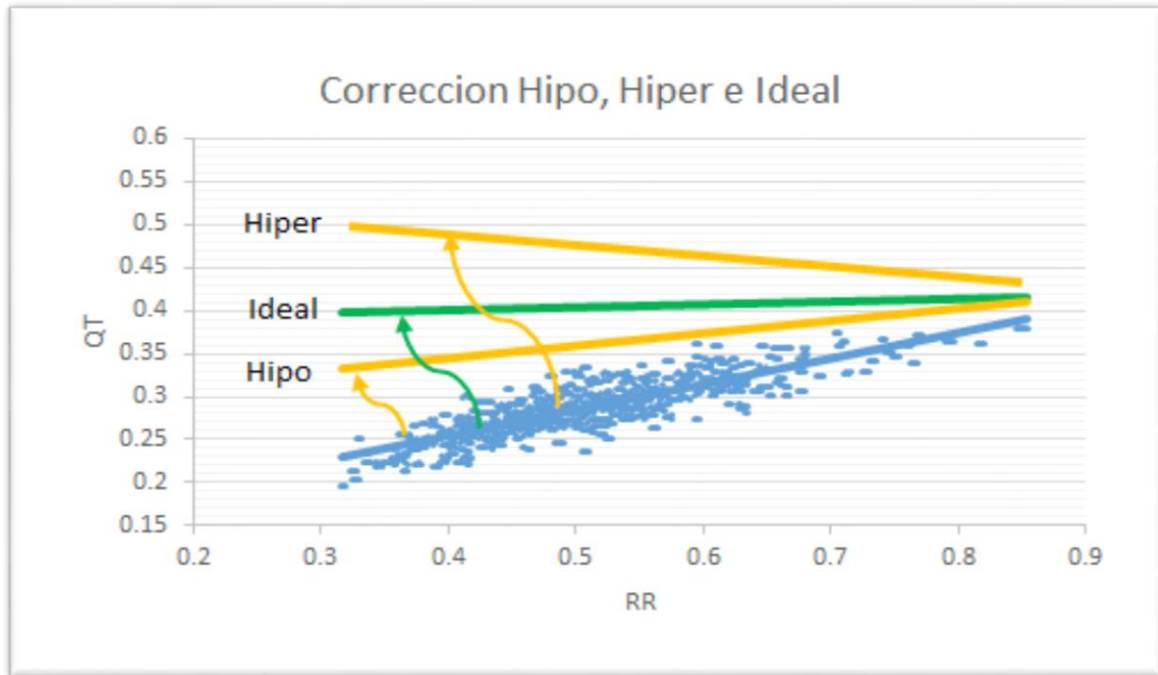
Pese a ello, intentaremos exponer en las siguientes páginas algunas conclusiones que nos ayudarán a entender y sistematizar las observaciones precedentes.

Fijémonos que todas las fórmulas de corrección del intervalo QT, presentan, dependiendo de la población estudiada, una importante variación en la pendiente de la relación QTc vs RR, es decir en la “bondad de su corrección”. Por ejemplo, la fórmula de Sagie es excelente (pendiente 0.003) en el estudio de Sadanaga, y en cambio es la peor “correctora” (pendiente 0.14) en el estudio de Phan.

Es interesante resaltar que la fórmula de Bazett es la peor en los estudios de adultos, y de hecho ni siquiera es la mejor en su propia serie, pero es la mejor en tres de los cuatro estudios pediátricos (Davignon, Wernicke, Phan).

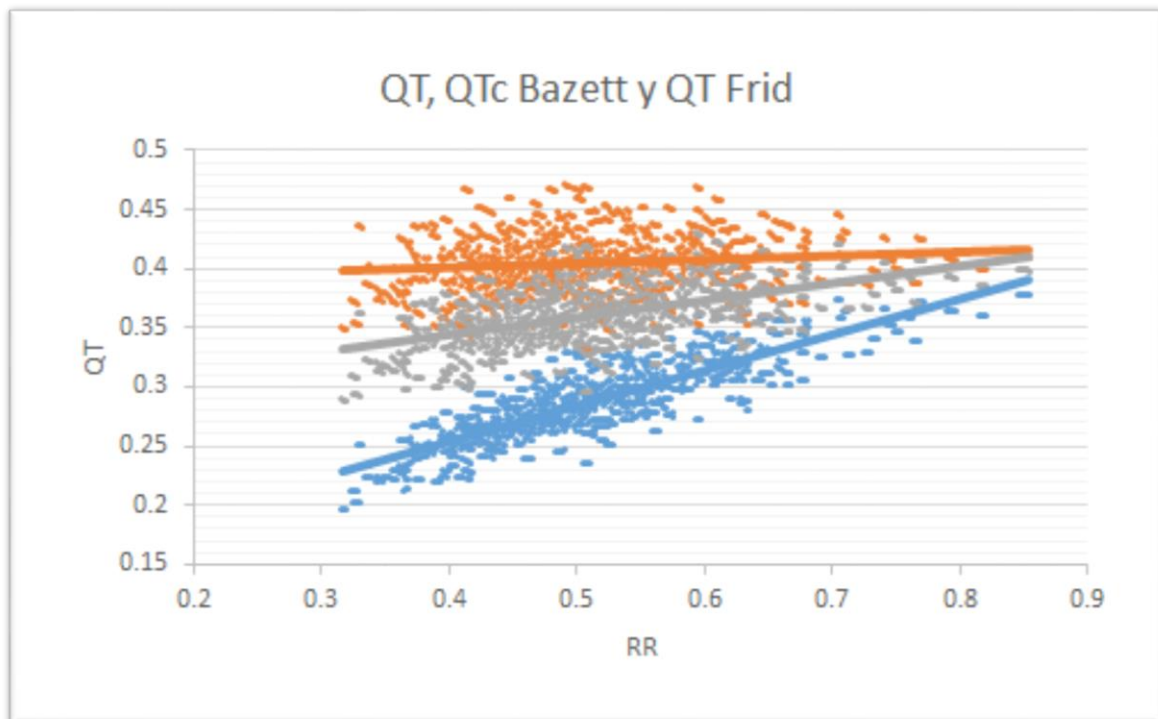


Dependiendo, de que la pendiente de regresión QTc vs RR, en las distintas poblaciones sea predominantemente positiva o negativa, podemos clasificar las fórmulas como hipocorrectoras (Fridericia), o hipercorrectoras (Bazett). La fórmula de Hodges, la de Sagie, y nuestra nueva fórmula tendrían comportamiento neutro.

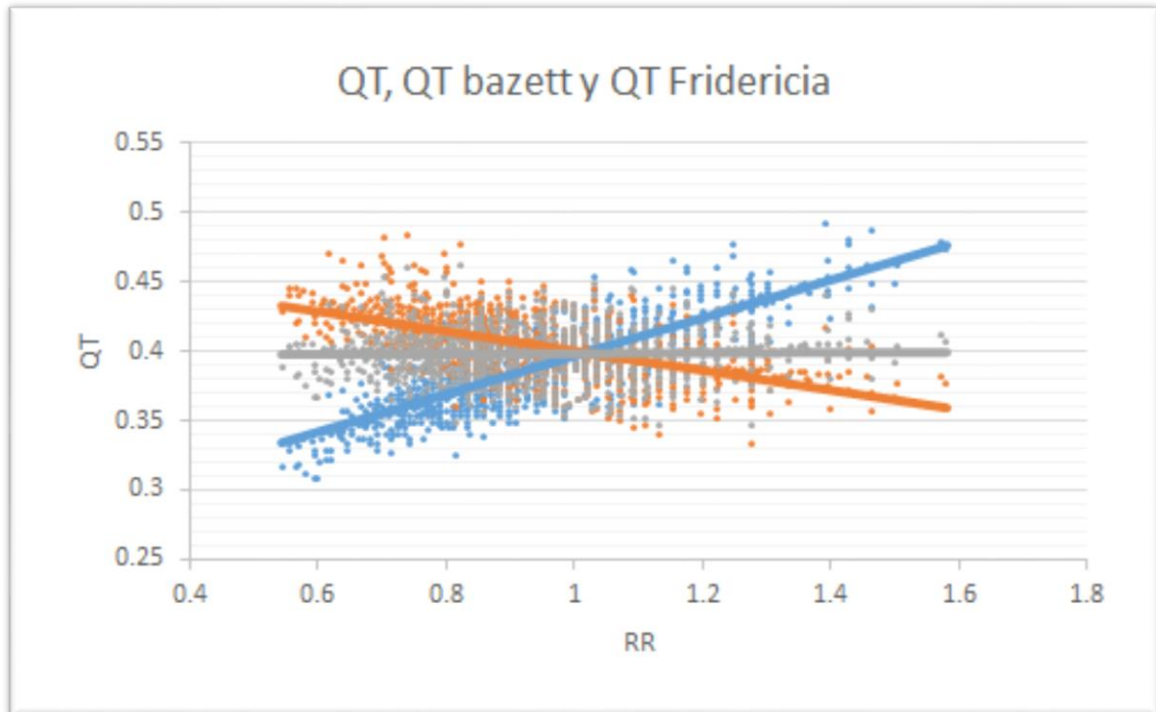


Pero este es un concepto relativo, porque, en definitiva, la bondad de una fórmula correctora en una población concreta, dependerá de la pendiente de la relación QT/RR en esa población.

Así, en el estudio de Phan, en que la pendiente de la línea de regresión QT/RR es elevada (0.29), la fórmula de Bazett, que habitualmente es hipercorrectora, proporciona una excelente corrección.

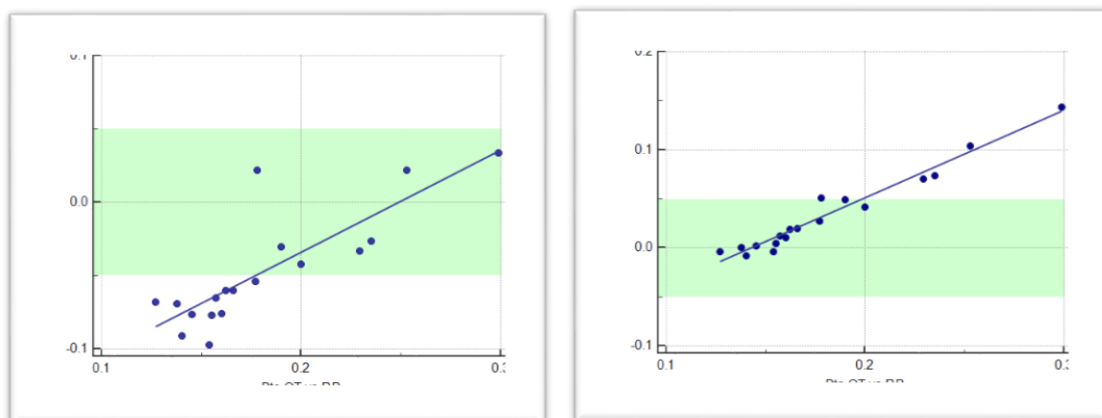


En cambio, en estudios con pendiente baja de la línea de regresión QT vs RR, como el estudio de Malik con pendiente 0.13, una fórmula hipocorrectora como la de Fridericia es ideal, mientras que la de Bazett muestra su carácter hipercorrector.



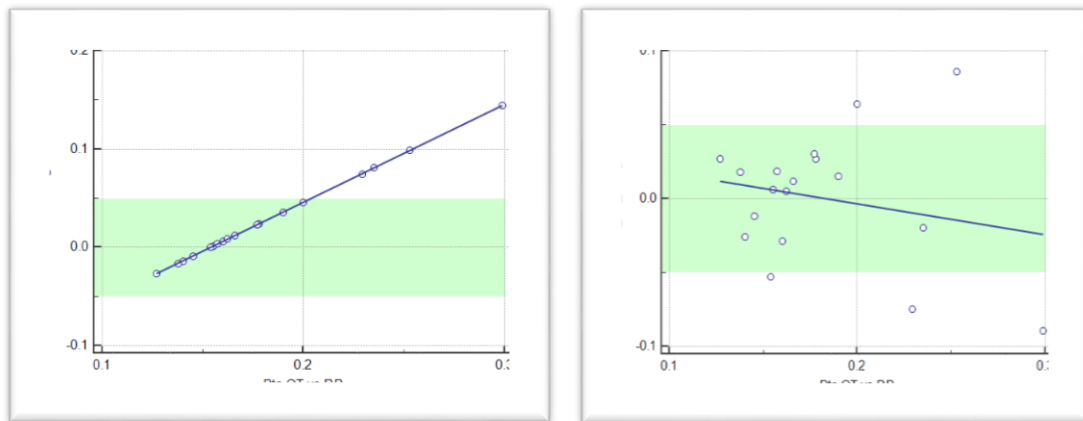
Ahora ampliaremos estas apreciaciones cualitativas, explorando cómo se relaciona para cada fórmula la pendiente de la relación QT corregido vs RR, con la relación QT vs RR de la población del estudio. Representaremos en las ordenadas la pendiente de la relación QTc vs RR y en las abscisas la pendiente de la relación QT vs RR de la población. En cada una de las cinco gráficas que siguen presentamos los resultados de una fórmula. Hemos sombreado ligeramente el área en que la fórmula hace una buena corrección (definida arbitrariamente como  $QTc = 0 \pm 0.05$ )

Empecemos analizando las fórmulas de Bazett y Fridericia:

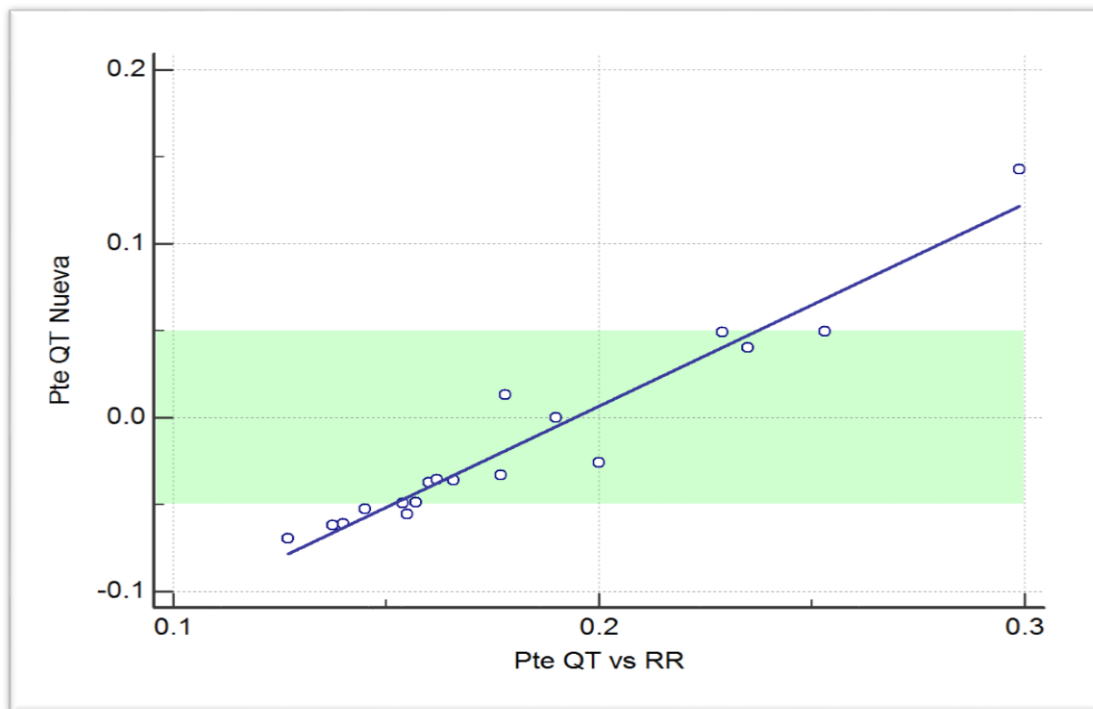


Podemos observar que la fórmula de Bazett “corrige bien” (pendiente próxima a cero) cuando la pendiente de la relación QT vs RR de la población estudiada es alta. Lo contrario ocurre con la fórmula de Fridericia, que solo “corrige bien” con pendientes bajas de la relación QT vs RR en la población.

En la figura vemos como la fórmula de Sagie solo corrige bien en poblaciones con pendiente de QT vs RR baja. La fórmula de Hodges tiene un comportamiento menos previsible y no es posible definir en qué poblaciones hará una buena corrección.

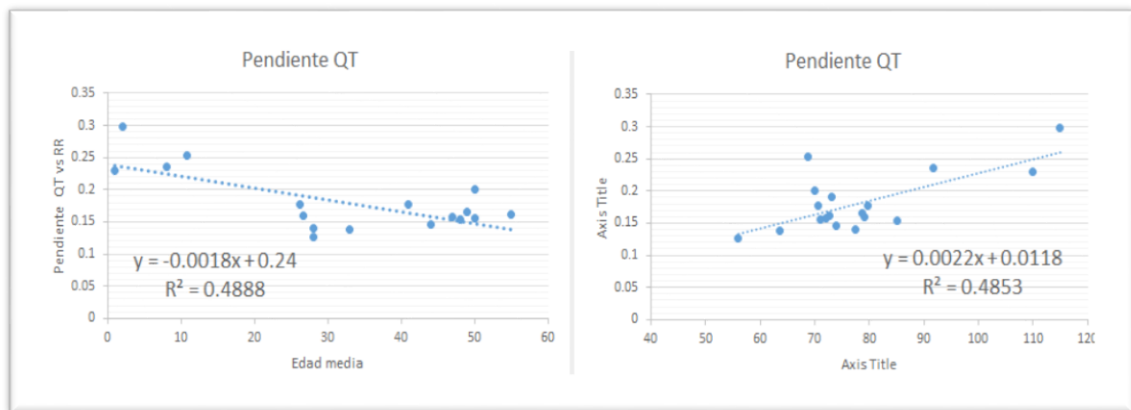


Nuestra nueva fórmula es la más versátil, proporcionando una buena corrección en todos los casos excepto en estudios con valores extremos de la pendiente QT vs RR.



Concluimos, por tanto, que la relación QR vs RR de un estudio define de forma bastante precisa qué fórmula de corrección del intervalo QT va a ser más adecuada.

Una vez llegados a este punto, nos preguntamos si era posible encontrar alguna diferencia en los estudios que nos explicara la variabilidad de la pendiente de la relación QT vs RR, y encontramos una correlación significativa entre este valor, y la edad y frecuencia cardiaca medias de la población del estudio:



En el análisis de regresión múltiple, solo queda la frecuencia cardiaca, como variable con significación estadística.

Como vemos en la gráfica, la edad explica casi el 50% ( $R^2 = 0.488$ ) de la variabilidad de la pendiente de QT vs RR en los estudios. El otro 50% se debe a los otros datos diferenciales de la población (etnicidad, reparto por géneros) y de la metodología del estudio.

La conclusión de este capítulo de nuestra tesis es fácil. Cada población o, mejor dicho, cada estudio con una determinada combinación de población, aparato de registro y método de determinación del QT va a presentar una distribución del intervalo QT vs RR distinta, con un amplio rango de pendientes (de 0.12 a 0.29). Por tanto es imposible que exista una fórmula capaz de corregir de forma óptima en todas las poblaciones.

## Validación de la nueva fórmula en pacientes de nuestro medio

En el apartado anterior, hemos aplicado la nueva fórmula al cálculo del QTc en series poblacionales amplias. Ahora la utilizaremos en dos poblaciones definidas de nuestro medio. Primero examinaremos una muestra de pacientes mayoritariamente adultos con electrocardiogramas normales. Luego analizaremos un grupo de pacientes más amplio sin, casi, exclusiones por alteraciones electrocardiográficas.

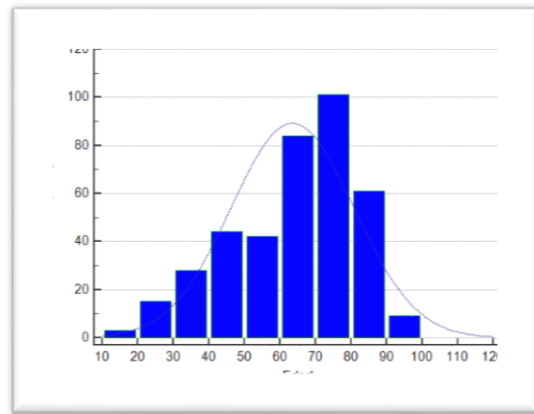
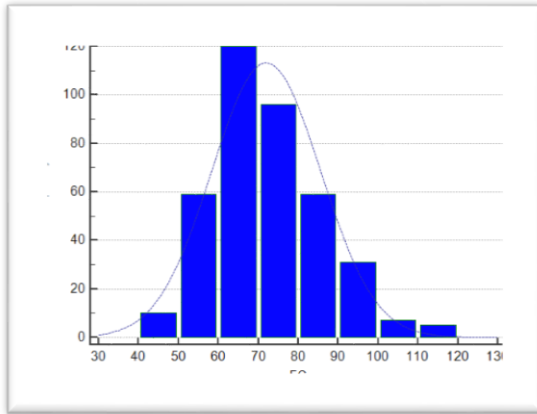
### Estudio en electrocardiogramas normales

En el grupo de 387 casos (194 varones) con electrocardiograma normal, determinamos el intervalo QT corregido por las fórmulas de Bazett, Fridericia, Sagie, Hodges y también por la nueva fórmula.

La siguiente tabla muestra la estadística descriptiva del grupo:

	N total	Mean	Standard Deviation	Minimum	Median	Maximum
Edad	387	63.47028	17.30258	10	66	95
FC	387	71.92506	13.63142	45	70	118
QT	387	377.5013	34.95989	278	375	491
QT B	387	408.5892	21.81396	351	408	488
QT N	387	405.4313	20.96655	349.2	404.7	476.1
QT Fri	387	397.5597	21.14605	333.1	396.2	466
QT Hod	387	398.3702	20.69254	343.5	396.75	468.75
QT Sag	387	398.5136	19.99168	342.33	396.93	465.89

Vemos que el valor medio del QT corregido por las distintas fórmulas en esta serie es bastante parecido, variando en un margen de poco más de 10 milisegundos.

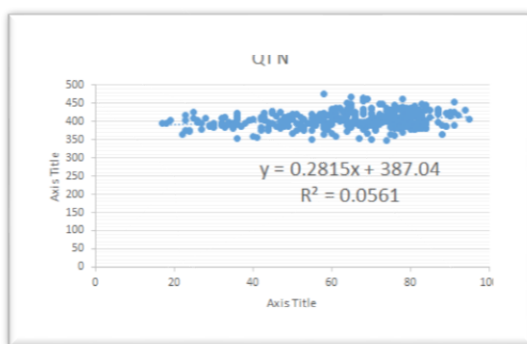
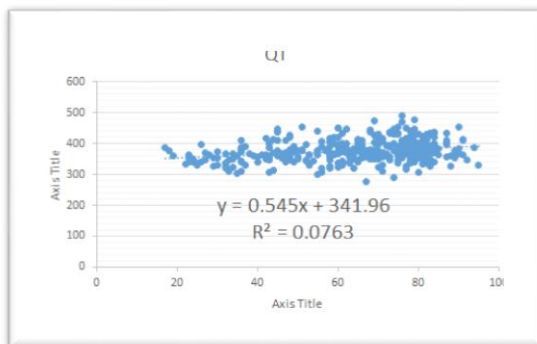


Puede verse que es un grupo balanceado en cuanto a género, cubriendo un espectro de edad y frecuencia cardíaca bastante amplio.

El intervalo QT, fue algo mayor en las mujeres, pero sin alcanzar significación estadística (379.8 vs 375.2,  $P = 0.1988$ ).

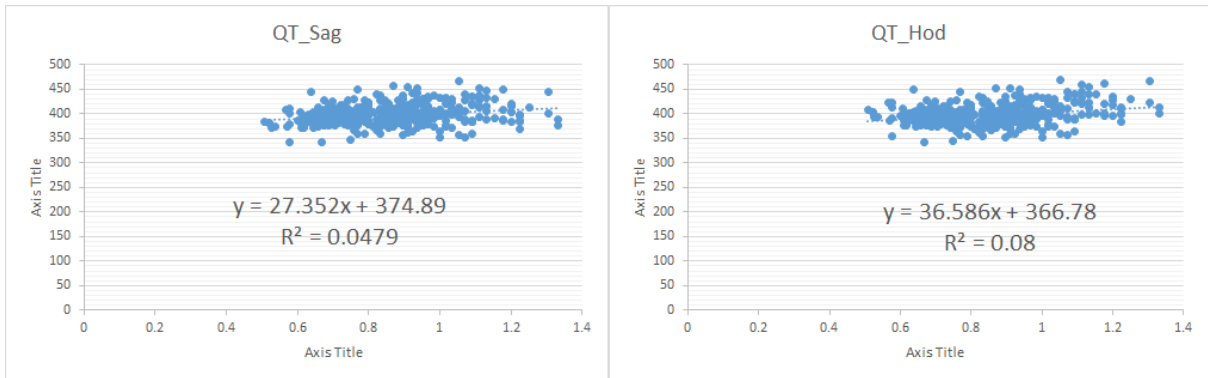
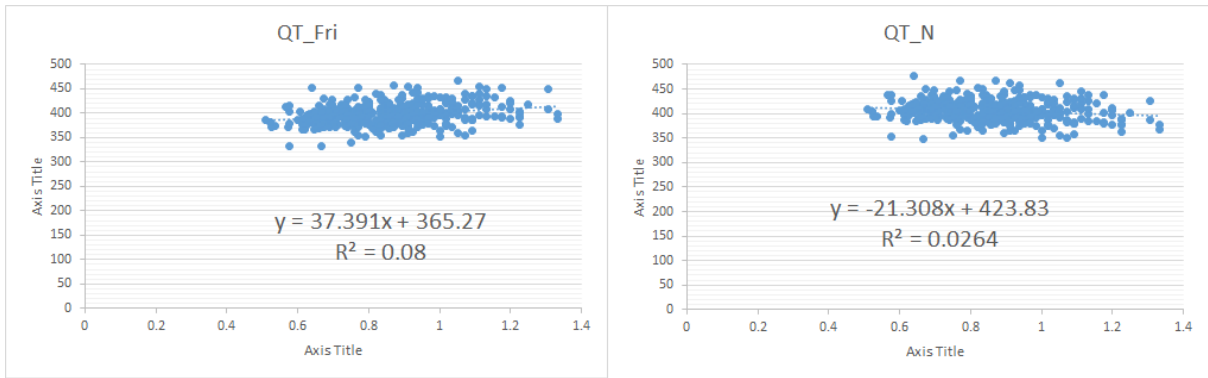
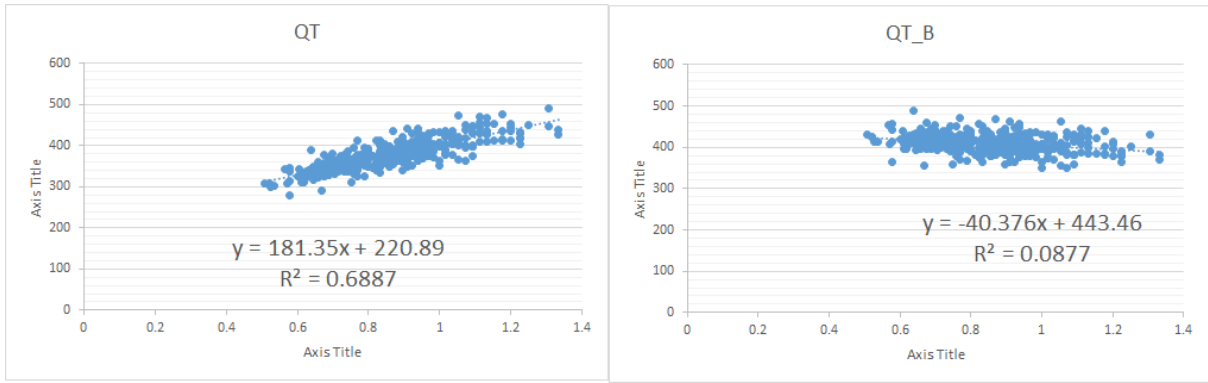
El intervalo QT obtenido por nuestra formula tiene distribución normal

Como es conocido, el intervalo QT y el QT corregido por las distintas fórmulas tiene una correlación positiva con la edad ( $P < 0,001$ )



Ahora vamos a explorar, hasta qué punto las distintas fórmulas de corrección del intervalo QT son eficaces en esta muestra de electrocardiogramas normales. Para ello, como hemos hecho anteriormente en los estudios poblacionales, calcularemos la línea de regresión entre el QT corregido por cada fórmula y el intervalo RR. Recordemos que cuanto más próxima sea a cero la pendiente de esta línea, mejor es la fórmula ensayada.

Las siguientes gráficas y la tabla, muestran la correlación entre el intervalo QT, QT<sub>B</sub>, QT<sub>F</sub>, QT<sub>N</sub>, QT y QT<sub>H</sub> y el intervalo RR en este grupo



	QT	QTB	QTF	QT Nueva	QT Sagie	QT Hodges
Pendiente	0.181	- 0.040	0.037	0.021	0.027	0.036

Estos datos eran previsible si recordamos las “áreas de confianza” que hemos definido para cada fórmula en el anterior capítulo.

Como podemos ver, nuestra nueva fórmula realiza la mejor corrección seguida por la de Sagie, y las fórmulas de Bazett y Fridericia la peor.

## Valoración nueva fórmula en un grupo ambulatorio sin criterios restrictivos

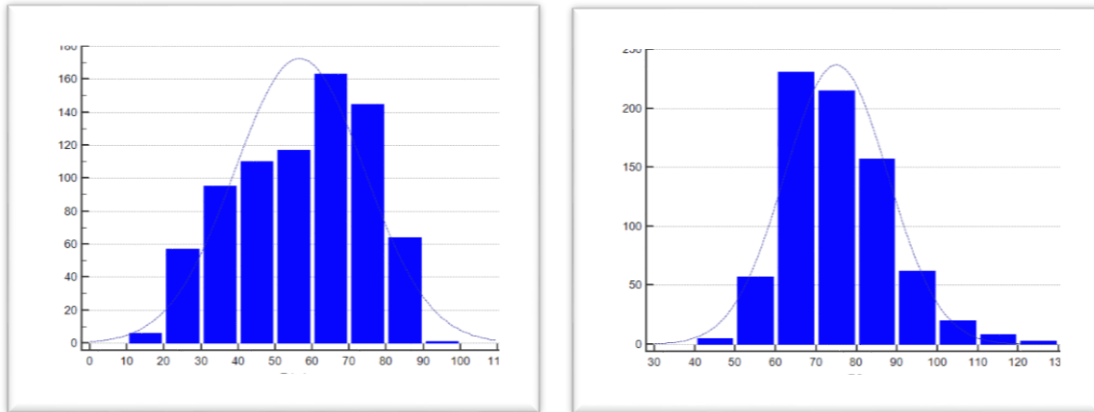
Hemos visto que nuestra nueva fórmula se comporta bien en un grupo de pacientes con electrocardiograma normal. Pero, como pretendemos aportar una fórmula que pueda ser aplicada en la población general, necesitábamos una muestra sin los criterios restrictivos del estudio anterior.

En estos 758 casos, determinamos posteriormente el intervalo QT corregido por las fórmulas de Bazett, Fridericia, Sagie, Hodges y también por nuestra nueva fórmula.

La siguiente tabla muestra la estadística descriptiva del grupo:

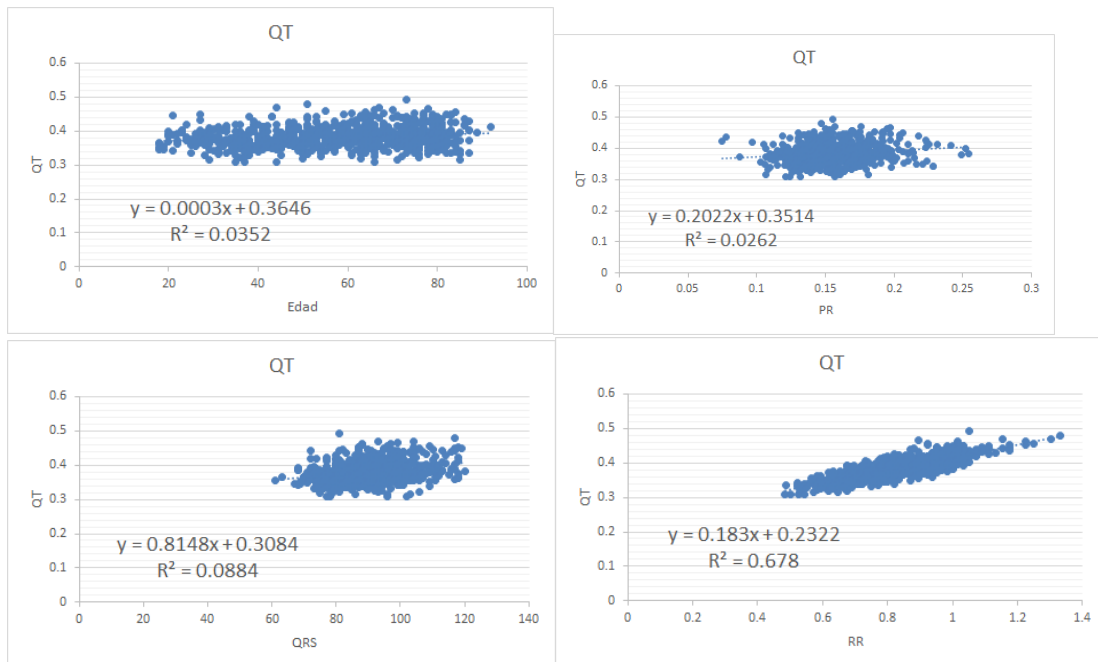
	Mean	SD	Median	2.5 - 97.5 P
Edad	56.554	17.5118	59	23.000 to 84.000
FC	74.933	12.7709	73	55.000 to 104.000
PR	0.155	0.02413	0.153	0.113 to 0.211
QRS	0.0914	0.011	0.09	0.0720 to 0.117
QT	0.383	0.03014	0.38	0.329 to 0.447
QT Ba	0.424	0.02052	0.423	0.386 to 0.469
QT Fri	0.41	0.01864	0.408	0.377 to 0.449
QT Hodges	0.409	0.01807	0.407	0.377 to 0.446
QT Nueva	0.42	0.01908	0.419	0.385 to 0.460
QT Sagie	0.41	0.01755	0.408	0.380 to 0.448
RR	0.823	0.1356	0.822	0.577 to 1.091

Represento la distribución por edades y frecuencia cardiaca



Comparada con la muestra de pacientes con electrocardiogramas normales del ambulatorio, esta muestra de pacientes hospitalarios es más joven y con una frecuencia cardiaca mayor. El intervalo QT y el intervalo QT corregido por las distintas fórmulas son algo más alargados.

Ahora analizaremos la correlación del QT con la edad, y con los otros intervalos electrocardiográficos: PR, QRS, y RR.

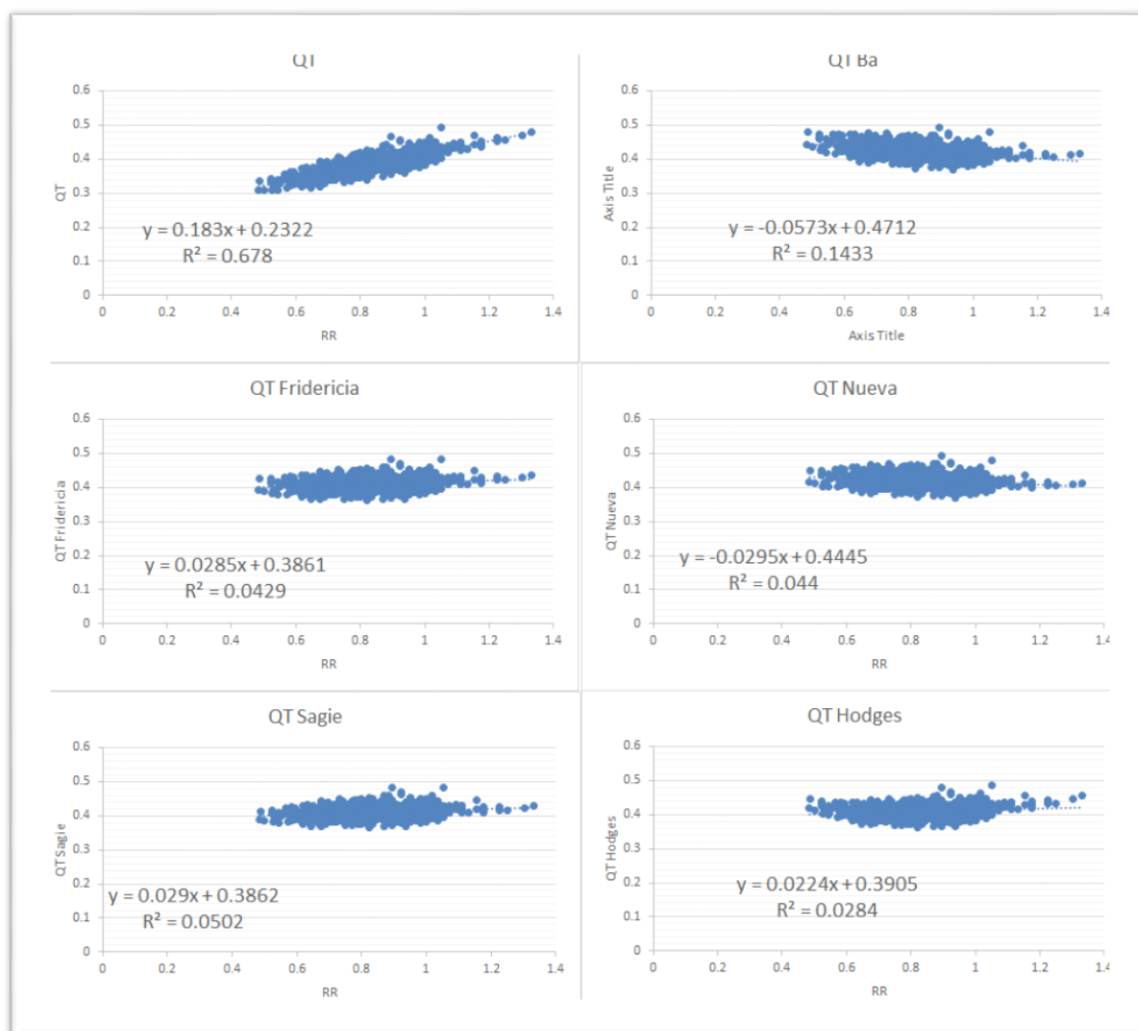


Vemos que el intervalo QT tiene una relación débil pero significativa con la edad, el intervalo PR, la duración del QRS y por supuesto, mucho más importante con el intervalo RR.

La pendiente de la relación QT vs RR es muy parecida a la que encontrábamos en los pacientes del ambulatorio (0.183 en este grupo y 0.181 en el ambulatorio).

En un análisis de regresión múltiple, el intervalo PR pierde significación y obtenemos un coeficiente de correlación múltiple de 0,84. En cualquier caso es evidente que la mayor parte de la variación del QT explicable con los parámetros analizados está mediada por la variación del RR.

Veamos ahora cómo se comportan las distintas fórmulas corrigiendo el intervalo QT de esta población. Realmente, ya sabemos que la “bondad” de las fórmulas depende de forma precisa de la pendiente de la relación QT vs RR en la población. En este grupo de pacientes la pendiente es 0.183, es muy parecida a la de 0.181 que obtuvimos en la población ambulatoria. Podemos por tanto anticipar que las fórmulas de corrección se comportarán ahora de forma similar a como encontrábamos entonces.

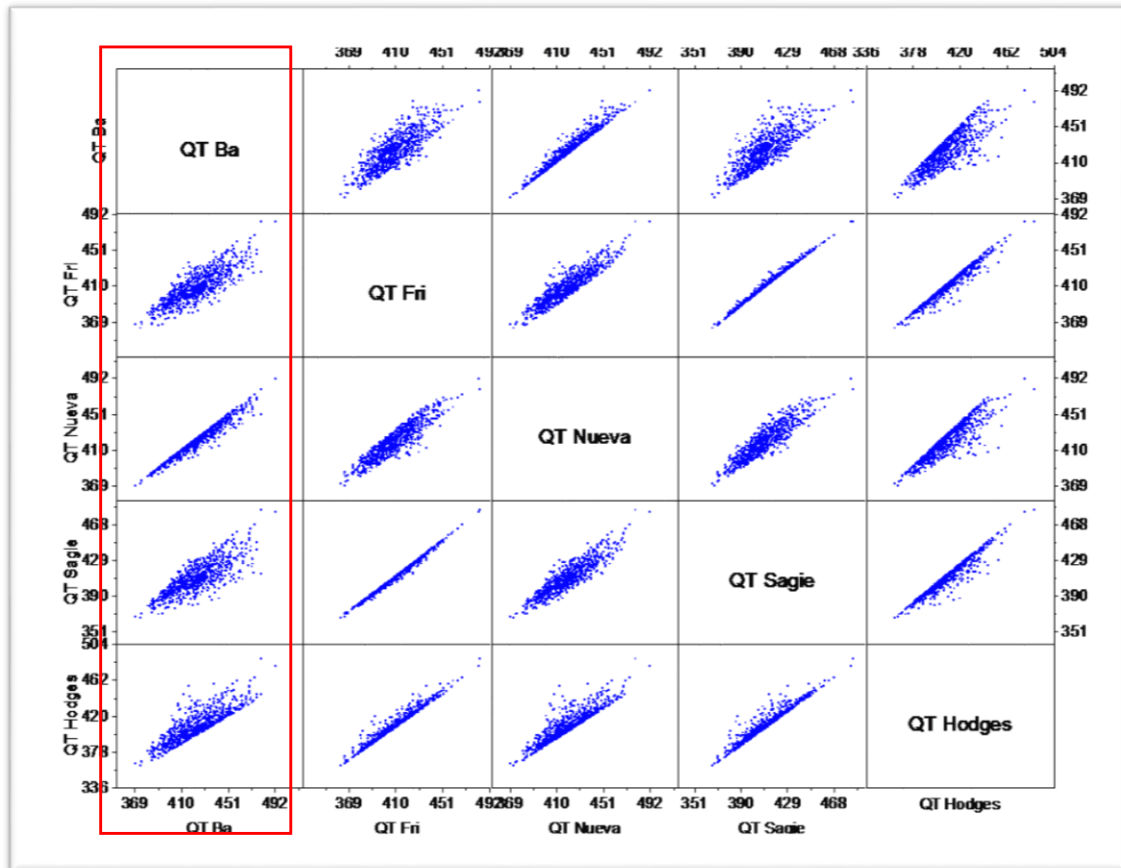


Vemos que, efectivamente, los resultados son los previstos. La fórmula de Bazett vuelve a ser la peor, mientras que las otras cuatro fórmulas tienen un buen comportamiento.

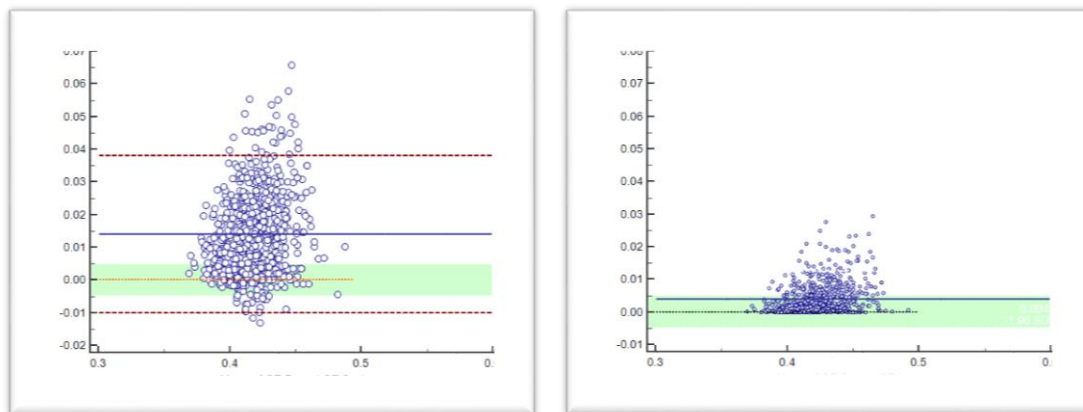
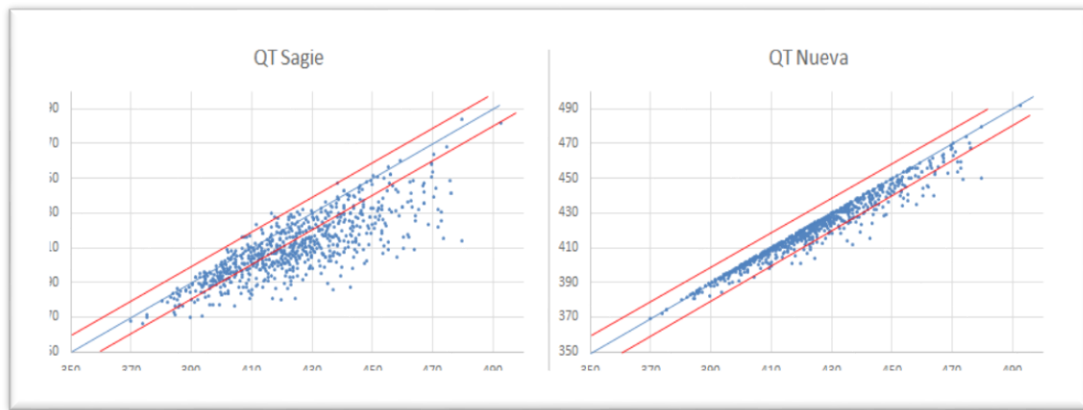
## Diferencias de las distintas fórmulas para corrección del intervalo QT

Nosotros fuimos los primeros en llamar la atención<sup>124</sup>, sobre el hecho de que las distintas fórmulas utilizadas para el QTc, daban resultados marcadamente distintos, y que por tanto, no parecía legítimo corregir el intervalo QT con una fórmula, e interpretarlo a la luz de los criterios de normalidad y scores de riesgo, que normalmente están basados en determinaciones con la fórmula de Bazett.

La siguiente figura muestra una matriz de nube de puntos donde se enfrentan los resultados de las fórmulas que hemos analizado en nuestra población. Observamos, que aunque, obviamente, los valores de las distintas fórmulas muestran una buena correlación, la dispersión de los datos en torno a la línea de igualdad es considerable. Así, si por ejemplo si nos centramos en la comparación de las fórmulas de Bazett, el tradicional “gold standard”, con las otras fórmulas, vemos que sólo la nueva fórmula muestra resultados similares.



Lo vemos con más detalle en las dos gráficas siguientes que muestran el valor de la fórmula de Bazett frente al de la fórmula de Sagie y al de nuestra nueva fórmula



la gráfica de Bland Altman muestra que las dos fórmula dan sistemáticamente valores inferiores a los de Bazett, pero con la nueva fórmula la diferencia es mucho menor y la mayor parte de los valores tienen una diferencia menor de 10 milisegundos clínicamente irrelevante.

Por esto, la nueva fórmula puede ser aplicada en todas las escenarios en que se ha usado anteriormente la fórmula de Bazett, y en principio, deben ser válidos los criterios de normalidad o indicadores pronósticos definidos en la literatura.

## CONCLUSIONES

Hemos desarrollado una nueva fórmula, muy sencilla :  $QT_c = 2QT/(1+RR)$ , para el cálculo del intervalo QT corregido.

Esta fórmula permite una estimación visual, directa, de la normalidad del intervalo QT.

Hemos aplicado nuestra fórmula a varios estudios publicados con poblaciones muy variadas ( pacientes normales, cardiópatas, niños ), y a una amplia serie de pacientes representativa de nuestro medio.

Comparada con la corrección habitualmente empleada en la clínica diaria (Bazett), nuestra nueva fórmula es más eficaz, haciendo que el intervalo QT corregido sea prácticamente independiente de la frecuencia cardíaca.

Una ventaja de nuestra fórmula, aparte de su sencillez, sobre otras recientemente propuestas, es que sus resultados son prácticamente superponibles a los de la fórmula de Bazett, en el rango de las frecuencias cardíacas normales. Por tanto, son aplicables los valores de normalidad y criterios diagnósticos establecidos en la literatura.

Por todo ello, consideramos que nuestra nueva fórmula tiene un gran potencial en la determinación clínica del intervalo QT corregido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reiffel JA. Abnormal ECG, Seizures, and Associated Neurological Deficits. *Circulation* 2017; **135**(5): 490-1.
2. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol* 2016; **67**(13): 1639-50.
3. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005; **2**(6): 569-74.
4. Zareba W, Cygankiewicz I. The QT Interval. In: Macfarlane PW, van Oosterom A, Pahlm O, Kligfield P, Janse M, Camm J, eds. *Comprehensive Electrocardiology* Springer London; 2010: 833-62.
5. Lipicky R, J. Cardiac Safety of Noncardiac Drugs. Historical Recollections. In: Morganroth J, Gussak I, eds. *Cardiac Safety of Noncardiac Drugs: Practical Guidelines for Clinical Research and Drug Development* Humana Press; 2007.
6. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; **54**(1): 59-68.
7. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. [Rare Cardiac Arrhythmias of the Pediatric Age. I. Repetitive Paroxysmal Tachycardia]. *Minerva Pediatr* 1963; **15**: 1155-64.
8. Ward OC. A New Familial Cardiac Syndrome in Children. *J Ir Med Assoc* 1964; **54**: 103-6.
9. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; **7**: 353-70.
10. Fridericia LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scan* 1920; **53**.
11. Gussak I, Antzelevitch C, Hammill SC, Shen WK, Bjerregaard P. *Cardiac Repolarization: Bridging Basic and Clinical Science*: Humana Press; 2003.
12. Priori SG. Long QT Syndrome, an Issue of *Cardiac Electrophysiology Clinics*: Elsevier - Health Sciences Division; 2012.

13. Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10(3): 287-94.
14. Ginestes J, Coumel P. L'intervalle QT: Springer; 2003.
15. Rautaharju PM, Warren JW, Calhoun HP. Estimation of QT prolongation. A persistent, avoidable error in computer electrocardiography. *J Electrocardiol* 1990; 23 Suppl: 111-7.
16. Statters DJ, Ward DW, Camm AJ. Units for QTc. *Lancet* 1993; 341(8845): 629.
17. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993; 72(6): 23B-5B.
18. Molnar J, Weiss JS, Rosenthal JE. The missing second: what is the correct unit for the Bazett corrected QT interval? *The American journal of cardiology* 1995; 75(7): 537-8.
19. Behr ER, January C, Schulze-Bahr E, et al. The International Serious Adverse Events Consortium (iSAEC) phenotype standardization project for drug-induced torsades de pointes. *Eur Heart J* 2013; 34(26): 1958-63.
20. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(9): 934-47.
21. Drew BJ, Califf RM, Funk M, et al. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation* 2004; 110(17): 2721-46.
22. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 2009; 119(10): e241-50.
23. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International Recommendations for Electrocardiographic Interpretation in Athletes. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(8): 1057-75.
24. Burdon-Sanderson J. On the Time-Relations of the Excitatory Process in the Ventricle of the Heart of the Frog. *J Physiol* 1880; 2(5-6): 384-435.
25. Waller AD. A Demonstration on Man of Electromotive Changes accompanying the Heart's Beat. *J Physiol* 1887; 8(5): 229-34.

26. Rautaharju PM. A hundred years of progress in electrocardiography. 1: Early contributions from Waller to Wilson. *Can J Cardiol* 1987; 3(8): 362-74.
27. Einthoven W. Die galvanometrische registrering des menschlichen elektrokardiogramms, zugleich eine beurtheilung der anwendung des capillarelektrometers in der physiologie. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 1903; 99(9): 472-80.
28. Rautaharju P, Rautaharju F. QT Prolongation and QT Dispersion—a Critical Evaluation. *Investigative Electrocardiology in Epidemiological Studies and Clinical Trials* Springer London; 2007: 202-28.
29. Prenner SB, Shah SJ, Goldberger JJ, Sauer AJ. Repolarization Heterogeneity: Beyond the QT Interval. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(5).
30. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace* 2016.
31. Roden DM. Keep the QT interval: it is a reliable predictor of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm* 2008; 5(8): 1213-5.
32. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94(2): 99-102.
33. Baró I, Escande D, Demolombe S. Basic Physiology of Ion Channel Function. In: Gussak I, Antzelevitch C, Wilde AAM, Powell BD, Ackerman MJ, Shen WK, eds. *Electrical Diseases of the Heart: Volume 1: Basic Foundations and Primary Electrical Diseases* Springer London; 2013: 7-24.
34. Katz AM. *Physiology of the Heart: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins Health*; 2010.
35. Bartos DC, Grandi E, Ripplinger CM. Ion Channels in the Heart. *Compr Physiol* 2015; 5(3): 1423-64.
36. Bohnen MS, Peng G, Robey SH, et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiol Rev* 2017; 97(1): 89-134.
37. Mann DL, Braunwald E, Zipes DP, Bonow RO, Libby P. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Elsevier Saunders*; 2014.
38. Drici MD, Burklow TR, Haridasse V, Glazer RI, Woosley RL. Sex hormones prolong the QT interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart. *Circulation* 1996; 94(6): 1471-4.
39. Tamargo J, Caballero R, Gomez R, Valenzuela C, Delpon E. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 2004; 62(1): 9-33.
40. Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culberson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(22): 12329-33.

41. Noble D, Cohen I. The interpretation of the T wave of the electrocardiogram. *Cardiovasc Res* 1978; **12**(1): 13-27.
42. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, et al. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; **10**(8): 1124-52.
43. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Rosen MR. Regional differences in electrophysiological properties of epicardium, midmyocardium, and endocardium. In vitro and in vivo correlations. *Circulation* 1996; **94**(8): 1981-8.
44. Yan GX, Shimizu W, Antzelevitch C. Characteristics and distribution of M cells in arterially perfused canine left ventricular wedge preparations. *Circulation* 1998; **98**(18): 1921-7.
45. Liu DW, Antzelevitch C. Characteristics of the delayed rectifier current (I<sub>Kr</sub> and I<sub>Ks</sub>) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. A weaker I<sub>Ks</sub> contributes to the longer action potential of the M cell. *Circ Res* 1995; **76**(3): 351-65.
46. Zygmunt AC, Eddlestone GT, Thomas GP, Nesterenko VV, Antzelevitch C. Larger late sodium conductance in M cells contributes to electrical heterogeneity in canine ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; **281**(2): H689-97.
47. Varro A, Baczko I. Cardiac ventricular repolarization reserve: a principle for understanding drug-related proarrhythmic risk. *Br J Pharmacol* 2011; **164**(1): 14-36.
48. Yan GX, Lankipalli RS, Burke JF, Musco S, Kowey PR. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**(3): 401-9.
49. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**(24): 2291-300.
50. Roden DM. Clinical practice. Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2008; **358**(2): 169-76.
51. Dessertenne F. [Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1966; **59**(2): 263-72.
52. El-Sherif N, Chinushi M, Caref EB, Restivo M. Electrophysiological mechanism of the characteristic electrocardiographic morphology of torsade de pointes tachyarrhythmias in the long-QT syndrome: detailed analysis of ventricular tridimensional activation patterns. *Circulation* 1997; **96**(12): 4392-9.
53. 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 Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975; **89**(1): 45-50.
54. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; **5**(4): 868-77.

55. Amin AS, Giudicessi JR, Tijssen AJ, et al. Variants in the 3' untranslated region of the KCNQ1-encoded Kv7.1 potassium channel modify disease severity in patients with type 1 long QT syndrome in an allele-specific manner. *Eur Heart J* 2012; **33**(6): 714-23.
56. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation* 2011; **124**(20): 2181-4.
57. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007; **115**(20): 2613-20.
58. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; **88**(2): 782-4.
59. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them?: data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation* 2010; **122**(13): 1272-82.
60. Monnig G, Eckardt L, Wedekind H, et al. Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 2006; **27**(17): 2074-80.
61. Peeters CM, Wijnberger DE, Kamphuis DJ, Algra A, Benatar A, Peters AC. How reliable is asking the "right question" in diagnosing idiopathic long QT syndrome? *Lancet* 1995; **345**(8954): 925.
62. Singh B, al Shahwan SA, Habbab MA, al Deeb SM, Biary N. Idiopathic long QT syndrome: asking the right question. *Lancet* 1993; **341**(8847): 741-2.
63. Guntheroth WG, Spiers PS. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998; **339**(16): 1161; author reply 2-3.
64. Camm AJ, Janse MJ, Roden DM, Rosen MR, Cinca J, Cobbe SM. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2000; **21**(15): 1232-7.
65. Anderson ME, Al-Khatib SM, Roden DM, Califf RM, Duke Clinical Research Institute/American Heart Journal Expert Meeting on Repolarization C. Cardiac repolarization: current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. *Am Heart J* 2002; **144**(5): 769-81.
66. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; **289**(16): 2120-7.
67. Clark-Kennedy AE. Discussion on the Action of Quinidine in Cases of Cardiac Disease. *Proc R Soc Med* 1923; **16**(Ther Pharmacol Sect): 32-8.
68. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)* 2003; **82**(4): 282-90.
69. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; **350**(10): 1013-22.

70. Drug, Therapeutics B. QT interval and drug therapy. *BMJ* 2016; **353**: i2732.
71. De Bruin ML, Pettersson M, Meyboom RH, Hoes AW, Leufkens HG. Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 2005; **26**(6): 590-7.
72. Romero K, Woosley RL. Clarification to the [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org) updated lists. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; **18**(5): 423-4.
73. Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med* 2003; **114**(2): 135-41.
74. Schachtele S, Tumena T, Gassmann KG, Fromm MF, Maas R. Co-Prescription of QT-Interval Prolonging Drugs: An Analysis in a Large Cohort of Geriatric Patients. *PLoS One* 2016; **11**(5): e0155649.
75. Itoh H, Crotti L, Aiba T, et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J* 2016; **37**(18): 1456-64.
76. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf* 2012; **3**(5): 241-53.
77. Choy AM, Lang CC, Chomsky DM, Rayos GH, Wilson JR, Roden DM. Normalization of acquired QT prolongation in humans by intravenous potassium. *Circulation* 1997; **96**(7): 2149-54.
78. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978; **57**(6): 1074-7.
79. Whitsel EA, Boyko EJ, Rautaharju PM, et al. Electrocardiographic QT interval prolongation and risk of primary cardiac arrest in diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; **28**(8): 2045-7.
80. Hage FG, de Mattos AM, Khamash H, Mehta S, Warnock D, Iskandrian AE. QT prolongation is an independent predictor of mortality in end-stage renal disease. *Clin Cardiol* 2010; **33**(6): 361-6.
81. Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population: a review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2004; **164**(9): 943-8.
82. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallar E. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011; **22**(5): 660-70.
83. Zhang Y, Post WS, Dalal D, Blasco-Colmenares E, Tomaselli GF, Guallar E. QT-interval duration and mortality rate: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2011; **171**(19): 1727-33.

84. Garson A, Jr. How to measure the QT interval--what is normal? *Am J Cardiol* 1993; 72(6): 14B-6B.
85. Lepschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952; 6(3): 378-88.
86. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M. Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17(5 Pt 1): 928-37.
87. Willems JL, Arnaud P, van Bommel JH, et al. Assessment of the performance of electrocardiographic computer programs with the use of a reference data base. *Circulation* 1985; 71(3): 523-34.
88. Malik M, Bradford A. Human precision of operating a digitizing board: implications for electrocardiogram measurements. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(8): 1656-62.
89. Murray A, McLaughlin NB, Bourke JP, Doig JC, Furniss SS, Campbell RW. Errors in manual measurement of QT intervals. *Br Heart J* 1994; 71(4): 386-90.
90. Postema PG, De Jong JS, Van der Bilt IA, Wilde AA. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. *Heart Rhythm* 2008; 5(7): 1015-8.
91. Kasamaki Y, Ozawa Y, Ohta M, et al. Automated versus manual measurement of the QT interval and corrected QT interval. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16(2): 156-64.
92. Panicker GK, Karnad DR, Natekar M, Kothari S, Narula D, Lokhandwala Y. Intra- and interreader variability in QT interval measurement by tangent and threshold methods in a central electrocardiogram laboratory. *J Electrocardiol* 2009; 42(4): 348-52.
93. Spodick DH. Reduction of QT-interval imprecision and variance by measuring the JT interval. *Am J Cardiol* 1992; 70(1): 103.
94. Camm AJ, Malik M, Yap YG. *Acquired Long QT Syndrome*: Wiley; 2008.
95. Talebi S, Azhir A, Zuber S, et al. Underestimated and unreported prolonged QTc by automated ECG analysis in patients on methadone: can we rely on computer reading? *Acta Cardiol* 2015; 70(2): 211-6.
96. Morganroth J, Gussak I. *Cardiac Safety of Noncardiac Drugs: Practical Guidelines for Clinical Research and Drug Development*: Humana Press; 2007.
97. Salvi V, Karnad DR, Panicker GK, Kothari S. Update on the evaluation of a new drug for effects on cardiac repolarization in humans: issues in early drug development. *British journal of pharmacology* 2010; 159(1): 34-48.
98. Badilini F, Sarapa N. Implications of methodological differences in digital electrocardiogram interval measurement. *J Electrocardiol* 2006; 39(4 Suppl): S152-6.

99. Xue Q, Reddy S. Algorithms for computerized QT analysis. *J Electrocardiol* 1998; **30 Suppl**: 181-6.
100. McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A. Comparison of automatic QT measurement techniques in the normal 12 lead electrocardiogram. *Br Heart J* 1995; **74**(1): 84-9.
101. Zhou SH, Helfenbein ED, Lindauer JM, Gregg RE, Feild DQ. Philips QT interval measurement algorithms for diagnostic, ambulatory, and patient monitoring ECG applications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2009; **14 Suppl 1**: S3-8.
102. Kligfield P, Hancock EW, Helfenbein ED, et al. Relation of QT interval measurements to evolving automated algorithms from different manufacturers of electrocardiographs. *Am J Cardiol* 2006; **98**(1): 88-92.
103. Rabkin SW, Cheng XB. Nomenclature, categorization and usage of formulae to adjust QT interval for heart rate. *World J Cardiol* 2015; **7**(6): 315-25.
104. de Luna AB. ECGs for Beginners: Wiley; 2014.
105. Malik M. Is there a physiologic QT/RR relationship? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; **13**(12): 1219-21.
106. Roguin A. Henry Cuthbert Bazett (1885-1950)--the man behind the QT interval correction formula. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; **34**(3): 384-8.
107. Cobos Gil MA, García Rubira JC. Who Was the Creator of Bazett's Formula? *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2008; **61**(08): 896-7.
108. Besterman E, Creese R. Waller--pioneer of electrocardiography. *Br Heart J* 1979; **42**(1): 61-4.
109. Taran LM, Szilagyi N. The duration of the electrical systole, Q-T, in acute rheumatic carditis in children. *Am Heart J* 1947; **33**(1): 14-26.
110. de Luna AB. Clinical Electrocardiography: A Textbook: Wiley; 2012.
111. Dubin D. Rapid Interpretation of EKG's: An Interactive Course: Cover Publishing Company; 2000.
112. Woods SL, Froelicher ESS, Motzer SA. Cardiac Nursing: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
113. Koehler NR, Zouvi JP, Acevedo LA, Sukienik BJ, Rabin M. An analysis of the electrocardiogram QT interval. *Braz J Med Biol Res* 2004; **37**(1): 27-9.
114. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: The effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *Journal of Electrocardiology*; **37**: 81-90.
115. Cobos Gil MA. A new graphical method for the estimation of the corrected QT interval. *Int J Cardiol* 2012; **157**(3): 424-6.

116. Descartes R. *The Geometry of René Descartes: with a Facsimile of the First Edition*: Dover Publications; 2012.
117. Garg A, Childers D, Lehmann MH. Abstract 14246: Can the Heart Rate-Dependency of Bazett QTc be Corrected? *Circulation* 2016; **128**(Suppl 22): A14246.
118. Moss AJ. Introductory note to a translated classic article of L. S. Fridericia. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; **8**(4): 341-2.
119. Fridericia LS. The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease. 1920. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; **8**(4): 343-51.
120. 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**(7): 797-801.
121. Hodges M, Salerno D, Erlie D. Bazett's QT correction reviewed: Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol* 1983; **1**(2): 944.
122. Hodges M. Rate Correction of the QT Interval. *Card Electrophysiol Rev* 1997; **3**: 360-3.
123. Woosley RL, Romero K. Time to replace Bazett's QT-correction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; **32**(11): 1379-80.
124. Cobos Gil MA. Corrected QT interval. But corrected how? *Journal of Critical Care*; **28**(6): 1106.
125. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, et al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? *J Am Heart Assoc* 2016; **5**(6).
126. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, et al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? *Journal of the American Heart Association* 2016; **5**(6).
127. Husser D, Hindricks G. Old habits die hard: the quest for correct(ed) QT interval measurements. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; **21**(8): 914-5.
128. Gregersen E. *The Britannica Guide to the History of Mathematics*: Britannica Educational Pub.; 2011.
129. Gregersen E. *The Britannica Guide to the History of Mathematics*: Britannica Educational Pub.; 2011.
130. Kline M. *Mathematical Thought from Ancient to Modern Times*: OUP USA; 1990.
131. Boyer CB, Merzbach UC. *A History of Mathematics*: Wiley; 2011.
132. Spivak M. *Calculus*: Cambridge University Press; 2006.

133. Shipley RA, Hallaran WR. The four-lead electrocardiogram in two hundred normal men and women. *American Heart Journal*; **11**(3): 325-45.
134. Ashman R. The normal duration of the Q-T interval. . *Am Heart J* 1942; **23**: 522-34.
135. Karjalainen J, Viitasalo M, Manttari M, Manninen V. Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**(7): 1547-53.
136. Puddu PE, Jouve R, Mariotti S, et al. Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the seven countries study: emphasis on the cubic root Fridericia's equation. *Journal of electrocardiology* 1988; **21**(3): 219-29.
137. Aytemir K, Maarouf N, Gallagher MM, Yap YG, Waktare JE, Malik M. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise electrocardiograms. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; **22**(9): 1397-401.
138. 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**(2): 134-41.
139. Sadanaga T, Sadanaga F, Yao H, Fujishima M. Heart rate dependent modification of the QTc cut-off values can improve accurate evaluation of QT prolongation. *Am J Cardiol* 2004; **93**(6): 772-5.
140. Dmitrienko A, Sides G, Winters K, et al. Electrocardiogram reference ranges derived from a standardized clinical trial population. *Drug Inf J* 2005; **39**(395-405).
141. Goto H, Mamorita N, Ikeda N, Miyahara H. Estimation of the upper limit of the reference value of the QT interval in rest electrocardiograms in healthy young Japanese men using the bootstrap method. *J Electrocardiol* 2008; **41**(6): 703 e1-10.
142. Rautaharju PM, Mason JW, Akiyama T. New age- and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. *Int J Cardiol* 2014; **174**(3): 535-40.
143. Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis F, Mégélas M, Choquette A. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatric Cardiology* 1980; **1**(2): 123-31.
144. Wernicke JF, Faries D, Breitung R, Girod D. QT correction methods in children and adolescents. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; **16**(1): 76-81.
145. Qiu H, Bird GL, Qu L, Vetter VL, White PS. Evaluation of QT interval correction methods in normal pediatric resting ECGs. 2007 Computers in Cardiology; 2007 Sept. 30 2007-Oct. 3 2007; 2007. p. 431-4.
146. Phan DQ, Silka MJ, Lan YT, Chang RK. Comparison of formulas for calculation of the corrected QT interval in infants and young children. *J Pediatr* 2015; **166**(4): 960-4 e1-2.

Acabado de imprimir el 23 de abril, Día del Libro, en caracteres Bembo.