

**COMPORTAMIENTO DEL INTERVALO QT CORREGIDO EN ARTRITIS TEMPRANA**  
*ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES AND QT INTERVAL MODIFICATIONS IN PATIENTS WITH EARLY ARTHRITIS*

Alessio, D<sup>1</sup>; Gobbi, C<sup>1,2</sup>; Alba, P<sup>1</sup>; Asbert, P<sup>1</sup>; Albiero, E<sup>1</sup>; Salica, D<sup>2</sup>; Martínez, F<sup>2</sup>

**Introducción:** La dispersión del intervalo QT ha sido descrita en pacientes con artritis reumatoidea (AR) y puede ser un marcador útil de morbi-mortalidad cardiovascular.

**Objetivos:** Conocer el comportamiento del intervalo QT corregido (iQTc) en pacientes con AT y evaluar la asociación con actividad de la enfermedad (AE).

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio comparativo de corte transversal que incluyó pacientes mayores de 16 años, con diagnóstico de artritis temprana (AT), atendidos en la Unidad de Reumatología del Hospital Córdoba, desde enero de 2010 a diciembre de 2013. El grupo control se apareó por edad, sexo y antecedentes patológicos. Los criterios de exclusión fueron evidencias de IAM, arritmia, potasemia > 5mEq/L, ingesta de fármacos que afecten el QT. Se recolectaron datos demográficos, la actividad de la enfermedad se midió por Disease Activity Score (DAS 28), clasificando la actividad de la enfermedad en Baja AE, DAS 28 menor a 3,2, Moderada/Alta mayor de 3,2; y se realizó ECG con técnica estándar. El intervalo QT fue medido desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T. Para obtener el valor del iQTc, se utilizó la fórmula de Bazett.

**Resultados:** El número de pacientes fue de 31, 83.9 % de sexo femenino y con edad media de 41.9 años, el DAS 28 promedio de 5.09. El grupo control incluyó 31 individuos con una edad media de 42.2. El intervalo QT fue de 0.376 mm/s y el iQTc de 0.408 en AT y el QT fue de 0.381 mm/s y el iQTc de 0.415 mm/s en el grupo control (p NS, p NS). El QT y el iQTc fueron de 0.39 y 0.38 mm/s en los pacientes con baja AE; 0.37 mm/s y 0.411 en Moderada / Alta AE (p=NS).

**Conclusión:** El iQTc no demostró alteraciones ni se relacionó con actividad de la enfermedad en AT

**Background:** The QT interval modification has been described in patients with Rheumatoid Arthritis (RA) and it could be a useful marker of cardiovascular morbidity and mortality.

**AIMS:** To evaluate the QT interval modifications in patients with early arthritis (EA) and its association with disease activity (DA).

**Methods:** We studied patients with diagnosis of EA attended to Rheumatology Unit at Córdoba Hospital from January 2010 to December 2013. Control group was population age, gender and cardiovascular risk factors matched. Exclusion criteria were: myocardial infarction, arrhythmia, K level >5, or anti-arrhythmia treatment. ECG was performed by standard technique and QT interval was measured from the beginning of QRS to the end of T wave. QTC value was calculated by Bazzet formula. The activity disease was measured by Disease Activity Score (DAS 28), and was considered low disease activity below 3.2, and moderate / high disease activity more than 3,2.

**Results:** 31 patients were included with 83.9 % of females and the mean age was 41.9 years old and DAS 28 was 5.09. 31 persons were included as a control group with a mean age of 42.2 years old. QT interval was 0.376 mm/s and I QTC 0.408 in EA and QT was 0.381 mm/s and QTC 0.415 mm/s in the control group (p= NS, p= NS). QT interval and QTC were 0.39 and 0.38 in low DA patients; 0.37 and 0.411 in Moderate / High DA (p=NS)

**Conclusions:** The QT interval was not modified and it was not related with DA in EA.

1- Unidad de Reumatología, Cátedra de Medicina I, Hospital Córdoba. UNC

2- Cátedra de Clínica Médica I, UHMI N°3, Hospital Córdoba. UNC

El presente trabajo fue realizado en la Unidad de Reumatología del Hospital Córdoba, con el recurso de subsidio Secyt. UNC.

No hay conflicto de interés entre los autores

Mail de contacto: carlaandregobbi@hotmail.com

## Introducción

La afección cardiaca en las enfermedades reumáticas puede variar entre asintomática a grave, y constituye una causa importante de morbimortalidad. Los pacientes pueden no presentar síntomas cardiacos clínicos manifiestos, lo que hace que el diagnóstico de la cardiopatía resulte más difícil<sup>2</sup>.

Entre las manifestaciones cardiacas de las enfermedades reumáticas se encuentran las afecciones del miocardio y más frecuentes aún, los trastornos del sistema de conducción que se expresan en varias de estas entidades como grados variables de Bloqueos auriculoventriculares, Bloqueos de rama, Fibrilación auricular, Síndrome de Nodo sinusal enfermo, Síndrome de Wolf-Parkinson-White, taquicardias ventriculares y supraventriculares. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos se han sugerido: la infiltración linfocítica, el depósito amiloideo o lesiones granulomatosas y la fibrosis<sup>7-12</sup>.

Las taquiarritmias ventriculares son entidades nosológicas muy peligrosas y pueden ser originadas por enfermedad cardiaca como isquemia, por efectos colaterales a ciertos medicamentos o a enfermedad reumática subyacente<sup>13</sup>. En pacientes con AR puede haber además un aumento de actividad simpática, que podría jugar un rol en su desarrollo<sup>12</sup>.

El electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones ha sido investigado por su habilidad para predecir la posibilidad de ocurrencia de esas arritmias o su desenlace final: la muerte súbita<sup>15</sup>. Una prolongación del intervalo QT corregido (iQTc) y la disautonomía cardiaca con un desbalance del sistema nervioso simpático han sido identificados como importantes factores de riesgo para muerte súbita de origen arrítmico<sup>16</sup>.

Se conoce como dispersión del QT (QTD) a la diferencia entre la máxima y mínima duración del intervalo QT en el electrocardiograma de 12 derivaciones<sup>30-18</sup>.

QTD ha sido sugerido como reflejo de la variación regional en repolarización ventricular. Hay evidencia en múltiples estudios que el aumento de la dispersión de repolarización puede crear una condición electrofisiológica requerida para reentrada y la inducción de fibrilación ventricular y taquicardia ventricular<sup>30</sup>, lo que sustenta la hipótesis de que la dispersión del QT es un parámetro de medida indirecto de la heterogeneidad de la repolarización ventricular y un marcador no invasivo de la susceptibilidad a padecer arritmias ventriculares<sup>30-22-24</sup>.

La incidencia de arritmias cardiacas y muerte súbita en pacientes con enfermedades del tejido conectivo es mayor que en la población general<sup>1</sup> y la prolongación de la dispersión QT ha sido observada en estudios de pacientes con LES, AR y Spa<sup>9-17</sup>.

Diferentes autores han encontrado que la dispersión del intervalo QT fue significativamente mayor en pacientes con AR en comparación con controles sanos, y han sugerido que la dispersión del QT podría ser un marcador útil de morbi-mortalidad cardiovascular debido a arritmias ventriculares complejas en AR<sup>14</sup> y estar relacionada con la duración de la enfermedad<sup>6</sup>, por lo cual nosotros evaluamos el comportamiento del (iQT) y el (QTD) en pacientes Artritis Temprana (AT) libres de sintomatología cardiaca y su relación con la actividad de la enfermedad.

## Material y Métodos

Se estudiaron 31 pacientes consecutivos con diagnóstico de AT, definida como artritis con más de tres articulaciones comprometidas con menos de un año de evolución, que concurrieron a la Unidad de Reumatología del Hospital Córdoba desde enero de 2010 a diciembre del 2013. El grupo control fueron individuos sanos apareados por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular. Se excluyeron pacientes con evidencias clínicas y electrocardiográficas de IAM, con bloqueos de rama o fibrilación auricular, dosaje plasmático de K mayor a 5 mEq/L, o con ingesta de medicación antiarrítmica. Se obtuvieron datos demográficos y epidemiológicos durante la entrevista médica.

Se realizó electrocardiograma de 12 derivaciones estándar, a 25 mm/s con ganancia standard y laboratorio con determinación de VSG, Ionograma plasmático, Factor Reumatoide, Citrulina y Antinucleares

El intervalo QT fue medido desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T, definido como el punto de regreso de la onda T a la línea isoeléctrica, o el nadir entre la onda T y la onda U cuando ésta estuviera presente. Para obtener el valor del iQTc para la frecuencia cardiaca, se utilizó la fórmula de Bazze<sup>28</sup>. El valor del iQTC fue considerado normal hasta 440 milisegundos (ms) en varones (V), y 460 ms en la mujer (M). Se realizaron medidas de QT, QT corregido (QTc), corrección de QT mínimo (cQTmin), corrección QT máximo (cQTmax) y dispersión del QT (QTD), to-

mándose la misma como la diferencia entre el QT mínimo y el QT máximo. La actividad de la enfermedad fue medida por DAS 28 en el momento de la entrevista y realización del electrocardiograma. Se consideró Baja actividad de la enfermedad cuando el DAS 28 era  $< 3.2$  y moderada a alta actividad cuando el DAS 28 era  $> 3.2$ .

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Córdoba.

#### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico entre las variables para muestras independientes se utilizó t-test para la comparación de casos y controles. Para la comparación de las variables con la actividad de la enfermedad se utilizó Test de MannWhitney.  $P < 0.005$  fue considerada significativa.

#### Resultados

El número de pacientes fue de 31, 83.9 % de sexo femenino y con edad media de 41.9 años, con un promedio de duración de la enfermedad al momento del diagnóstico de 8 meses. 84% de los pacientes presentaron Factor Reumatoide positivo, y el DAS 28 promedio fue de 5.18. El grupo control incluyó 31 individuos con una edad media de 42.23, de los cuales 3,2% presentaron FR positivo. El valor promedio de QT para individuos con AR fue 0.376 mm/s. y de 0.381 mm/s para controles sanos. Los resultados se presentan en la Tabla 1. A pesar de no encontrarse diferencias estadísticamente significativas, la medición del cQT-min fue menor y la dispersión del QT mayor en el grupo de AR comparada con los controles.

**Tabla 1:** Medidas del QT en pacientes con AT y controles

	AT	Controles	Valor de P
QTc	0.408	0.415	0.48
cQT min	0.367	0.382	0.031
cQTmax	0.431	0.433	0.804
Dispersión del QT	0.58	0.47	0.041

En cuanto al valor del QT en relación a la actividad de la enfermedad, el valor hallado fue 0.390 mm/seg (Baja AE) y 0.374 mm/seg (Moderada/alta AE). De la misma manera, tampoco se hallaron diferencias significativas en el resto de los parámetros estudiados (Tabla 2).

**Tabla 2** Medidas electrocardiográficas relacionadas con actividad de la enfermedad

	Baja AE	Moderada/alta AE	Valor de P
QTc	0.389	0.411	NS
cQT min	0.354	0.369	NS
cQTmax	0.394	0.437	NS
Dispersión del QT	0.40	0.61	NS

#### Discusión

La AR es la forma más frecuente de poliartritis inflamatoria crónica, con una prevalencia de un 0,52% en la población adulta que se asocia a un incremento en la mortalidad debido a enfermedad cardiovascular<sup>29</sup>. La AR está asociada a un incremento de muerte súbita y algunos autores han encontrado una asociación entre la prolongación del intervalo QT y la presencia de arritmias y la muerte súbita con síndrome de QT prolongado.

En nuestro estudio de pacientes con AT encontramos una tendencia de incremento de la dispersión del QT y una leve disminución del QTc mínimo comparado con los controles. En contraste, otros estudios observaron diferencias significativas en el intervalo QT pero en pacientes con AR establecida<sup>22</sup>. Por otra parte, Bracho y colaboradores no encontraron diferencias significativas en el intervalo QT en pacientes con AR establecida pero en este estudio la población control tenía diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) y fibromialgia.

Hay pocos estudios en la bibliografía que informen sobre estudio de prolongación del QT en Artritis temprana. Cindas<sup>6</sup> fue uno de los investigadores que evaluó el tiempo de evolución de AR observando que la prolongación del QT es mayor en pacientes con más de 5 años de diagnóstico de la enfermedad, comparado con el inicio temprano, como en el caso de nuestro estudio que son de diagnóstico menor a un año.

En cuanto a Actividad de la enfermedad, el promedio de DAS fue 5.18. En el análisis de los pacientes con pacientes con alta y baja/moderada actividad no observamos diferencias en el intervalo QT ni en el QTc, al igual que otros autores<sup>4</sup>.

Panoulas y col. evaluaron la prolongación del intervalo QTc como predictor de mortalidad en AR, encontrando un riesgo mayor de mortalidad con un aumento de 50ms de intervalo QTc, sugiriendo una asociación potencial entre inflamación y arit-

mogénesis, ya que estos pacientes tuvieron una correlación con altos niveles de PCR25. En nuestro estudio encontramos una tendencia a un aumento de la dispersión del QT pero sin asociación con actividad de la enfermedad y no se evaluó mortalidad por el diseño del estudio.

Este estudio presenta algunas limitaciones como el número de pacientes incluidos, su naturaleza de corte transversal que no permite el seguimiento a largo plazo de estos pacientes para evaluar modificaciones electrocardiográficas y su relación con la mortalidad.

### Conclusión

El iQTc, cQTmin, cQTmax y dispersión del QT no demostraron alteraciones en pacientes con AT y no se relacionaron con la actividad de la enfermedad.

### Bibliografía

- (1) Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995;22:1259–64.
- (2) Alexandra Villa-Forte\* y Brian F. Mandell. Trastornos cardiovasculares y enfermedad reumática *RevEspCardiol*. 2011;64(9):809–817.
- (3) Bourre, J. et al. Prolonged Corrected QT Interval in Anti-Ro/SSA– Positive Adults With Systemic Lupus Erythematosus. *ArthritisCare&Research* Vol. 63, No. 7, July 2011, pp 1031–1037.
- (4) Bracho F, Caltagironne R, Rodriguez V, et al. Dispersión del Intervalo Q-T en Mujeres con Artritis Reumatoide en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela *Revista de Medicina Interna y Medicina Crítica* 2004; 4: 126-135.
- (5) Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, vanBemmel JH, Grobbee DE: Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. *The Rotterdam study*. *Eur Heart J* 1999, 20:278-284.
- (6) Cindas A, Gokce-Kutsal Y, Tokgozoglu L, Karanfil A: QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002, 31(1):22-26.
- (7) Coblym JS, Weinblatt ME. Afección cardíaca en enfermedades reumáticas. En *Braunwald: Tratado de cardiología*. 5ª Edición. 1999. Editorial McGraw – Hill Interamericana. Págs. 1945 – 1955.
- (8) Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR: Heart rate corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and with middle-aged men and women. *The ARIC study*. *J Am CollCardiol* 2004, 43:565-571.
- (9) Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D: Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men: the Zutphen study. *Circulation* 1994, 90:779-785.
- (10) Elming H, Holm E, Jun L, et al: The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *EurHeart J* 1998, 19:1391-1400.
- (11) Esposito M.; Gadaleta L. et al. Comportamiento del intervalo QI corregido en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea en relación con controles sanos y pacientes coronarios. Poster 27 45º congreso argentino reumatología. *Revista Argentina Reumatología Suplemento especial Año 2012*.
- (12) Evrengul H, Dursunoglu D, Cobankara V, Polat B, Selecic D, Kabukcu S, et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2004;24:198–202.
- (13) Genover B. Manifestaciones cardiovasculares de las enfermedades sistémicas. En *Farreras – Rozman: Medicina Interna*. 14º edición. 2000. Editorial Harcourt. (Edición en CD-Rom.).
- (14) Goldeli O, Dursun E, Komsuoglu B. Dispersion of ventricular repolarization: a new marker of ventricular arrhythmias in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:447–50.
- (15) Higham PD, Campbell RW. QT dispersion. *British Heart Journal*. 1994. 71: 508 – 510.
- (16) Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473–82.
- (17) Javad Kojuri1, et al. QT dispersion in patients with systemic lupus erythematosus: the impact of disease activity. *BMC Cardiovascular Disorders* 2012, 12:11.
- (18) Kautzner J, Malik M: QT interval dispersion and its clinical utility. *PACE* 1997, 20:2625-2640.
- (19) Koca et al. QT dispersion and cardiac involvement in patients with juvenile idiopathic arthritis *Pediatric Rheumatology* 2011, 9(Suppl 1):P141.
- (20) Lazzerini, P. et al. Prolongation of the Corrected QT Interval in Adult Patients With Anti-Ro/SSA–Positive Connective Tissue Diseases *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 50, No. 4, April 2004, pp 1248–1252.
- (21) Lazzerini PE., et al. Association between high sensitivity C-reactive protein, heart rate variability and corrected QT interval in patients with chronic inflammatory arthritis. *Eur J InternMed*. 2013 Jun; 24(4):368-74.
- (22) Malik M, Camm AJ. Mystery of QTc interval dispersion. *The American Journal of Cardiology*. Vol 79. March 15. 1997. pag 785-787.
- (23) Mercedes Freyre Gonzalez. Artritis Reumatoide. *Guías clínicas* 2004, 4 (39).
- (24) Okin PM, Devereux RB, Howard BV, et al: Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians. *The strong heart study*. *Circulation* 2000, 101:61-

- 66.
- (25) Panoulas, V. et al .Prolonged QTc interval predicts all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: an association driven by high inflammatory burden. *Rheumatology* (2013)doi:10.1093/rheumatology/ket338 First published online: October 3, 2013.
- (26) Pirildar T, Sekuri C, Uyük O, Kemal Tezcan U: QT dispersion in rheumatoid arthritis patients with and without Sjogren's syndrome. *ClinRheumatol* 2003, 22:225-228.
- (27) Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a non invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias?. *British Heart Journal*.1994. 71: 511 – 514.
- (28) Rafael S. Acunzo, Isabel V. Konopka. Los síndromes de intervalo QT prolongado y breve ARTÍCULO DE ACTUALIZACION. *Publicación científica de la sociedad de electrofisiología cardíaca, Federación Argentina de Cardiología*. Abril 2014.
- (29) Voskuyl Heart and cardiovascular manifestations in RA A. E. *Rheumatology* 2006;45:iv4–iv7.
- (30) Yamaguchi M. et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity, *Clinical Science* 2003, 105, 671–676.
- (31) Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, et al: QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2000, 39(8):875-879.