

## ■ ARTÍCULO ORIGINAL

### Intervalo QTc prolongado en pacientes de Clínica Médica: estudio multicéntrico

### Prolonged QTc interval in patients of Clinical Medicine: multicenter study

<sup>a</sup>Tatiana Roy<sup>1</sup>, <sup>b</sup>Ruth Peralta Giménez<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Lilian Celeste Gamarra Cardozo<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Laura María Núñez Vera<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Micaela Carolina Santacruz Sosa<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Viviana Beatriz Alarcón Maciel<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Claudia Jazmín Sigmund Brítez<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Paola Magdalena Báez Correa<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Janina Comán González<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Alex Cristaldo Ramírez<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Milko Daniel Duré Benítez<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Dahiana Estigarribia Flecha<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Héctor Eduardo Gill Maidana<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Patricia Giménez Sánchez<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Carlos Joel Gómez Figueredo<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Edgar González Ramírez<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Liliana López González<sup>1</sup>, <sup>c</sup>Emanuel Núñez González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Privada del Este. Facultad de Medicina. Asunción, Paraguay.

## RESUMEN

**Antecedentes:** el síndrome de QT prolongado (SQTP) adquirido se asocia al uso de ciertos fármacos. La detección oportuna del SQTP permite tomar medidas para prevenir arritmias ventriculares potencialmente letales.

**Objetivo:** determinar la frecuencia de SQTP en pacientes adultos internados en Servicios de Clínica Médica, describir las características demográficas, clínicas, laboratoriales y el uso de fármacos asociados con la prolongación del intervalo QTc.

**Materiales y métodos:** se aplicó diseño observacional, prospectivo, longitudinal, en varones y mujeres, mayores de 16 años de edad, internados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional (Itaiguá, Paraguay) y del Hospital Militar Central (Asunción, Paraguay) en 2019. Se midieron variables demográficas, clínicas, laboratoriales y un electrocardiograma (ECG) al ingreso y a la semana de internación. Se consideró STQL todo valor del intervalo QTc  $\geq 0,45$  seg en hombres y  $\geq 0,47$  seg en mujeres.

**Resultados:** ingresaron al estudio 257 sujetos, 55% varones y 45% mujeres, con edad media  $58 \pm 20$  años. Se detectó SQTP en 55 pacientes (21%). Los fármacos más utilizados en los pacientes con SQTP fueron omeprazol, furosemida, piracilina-tazobactam, tramadol, ondasentrón, amiodarona, salbutamol, ciprofloxacina, antirretrovirales, levofloxacina, metoclopramida y cotrimoxazol.

**Conclusión:** la frecuencia de SQTP fue 21%. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (62%). Los fármacos más utilizados en los pacientes con SQTP fueron los de uso común en las salas de Clínica Médica.

<sup>a</sup>Instructora del Internado de Clínica Médica, Dpto. de Medicina Interna, Hospital Militar Central. Asunción, Paraguay.

<sup>b</sup>Instructora del Internado de Clínica Médica, Dpto. de Medicina Interna, Hospital Nacional. Itaiguá, Paraguay.

<sup>c</sup>Interno de Carrera de Medicina. Universidad Privada del Este. Asunción, Paraguay


### Autor correspondiente:

Dra. Tatiana Roy

Correo electrónico: [tatiroyt@gmail.com](mailto:tatiroyt@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9352-0245

**Artículo recibido:** 3 noviembre 2019      **Artículo aceptado:** 14 noviembre 2019

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

**Palabras clave:** síndrome de QT prolongado, electrocardiografía, arritmias cardíacas, muerte súbita, Medicina Interna

## ABSTRACT

**Background:** Acquired prolonged QT syndrome (SQTP) is associated with the use of certain drugs. Timely detection of SQTP allows measures to be taken to prevent potentially lethal ventricular arrhythmias.

**Objective:** To determine the frequency of SQTP in adult patients admitted to Clinical Medicine Services, to describe the demographic, clinical, laboratory characteristics and the use of drugs associated with prolongation of the QTc interval.

**Materials and methods:** Observational, prospective, longitudinal design was applied in men and women, over 16 years of age, admitted to the Clinical Medicine Service of the National Hospital (Itauguá, Paraguay) and the Central Military Hospital (Asunción, Paraguay) in 2019. Demographic, clinical, laboratory variables and an electrocardiogram (ECG) were measured at admission and at one week of hospitalization. All values of the QTc interval  $\geq 0.45$  sec in men and  $\geq 0.47$  sec in women were considered STQL.

**Results:** Two hundred fifty-seven subjects, 55% men and 45% women, with a mean age of  $58 \pm 20$  years, entered the study. SQTP was detected in 55 patients (21%) while the most commonly used drugs in patients with SQTP were omeprazole, furosemide, piperacillin-tazobactam, tramadol, ondansetron, amiodarone, salbutamol, ciprofloxacin, antiretroviral drugs, levofloxacin, metoclopramide and cotrimoxazole.

**Conclusion:** The frequency of SQTP was 21% and the most frequent comorbidity was arterial hypertension (62%). The most commonly used drugs in patients with SQTP were those commonly used in the Clinical Medicine rooms.

**Keywords:** prolonged QT syndrome, electrocardiography, cardiac arrhythmias, sudden death, Internal Medicine

## INTRODUCCIÓN

La despolarización y repolarización ventricular se representa en el electrocardiograma (ECG) por el intervalo QT<sup>(1,2)</sup>. La duración del intervalo QT puede tener variaciones circadianas, de edad y de género. Pero el factor más influyente es la frecuencia cardíaca, de ahí este intervalo debe corregirse: es el intervalo QT corregido (QTc)<sup>(3,4)</sup>. El QTc no debiera ser mayor a 0,45 seg en hombres y 0,47 seg en mujeres, de lo contrario se denomina síndrome de QT largo (SQTP)<sup>(5-8)</sup>.

La causa del SQTP puede ser congénita o adquirida. La forma congénita es de origen genético y es bastante rara<sup>(9)</sup>. Pero el adquirido es mucho más frecuente y es secundario a la acción de fármacos, trastornos hidroelectrolíticos (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia), cardiopatía isquémica, miocardiopatías, bradicardia extrema, hemorragia subaracnoidea, hipotiroidismo, acidosis y SIDA<sup>(10)</sup>. Por lo tanto, muchas formas adquiridas del SQTP son prevenibles<sup>(4,6,11)</sup>.

El aumento de la duración del intervalo QTc en el ECG se ha asociado con un mayor riesgo de arritmias graves y muerte súbita, pues favorece la aparición de la taquicardia ventricular helicoidal "torsión de puntas", potencialmente fatal<sup>(12-14)</sup>. Las arritmias pueden manifestarse como palpitaciones, síncope, choque cardiogénico o muerte súbita<sup>(6,15)</sup>. Se entiende por muerte súbita aquella ocurrida en el lapso de 1 h en una persona sin signos previos de fatalidad. La autopsia no demuestra signos orgánicos de daño miocárdico pues una causa podrían ser las canalopatías arritmogénicas, sobre todo en menores de 40 años<sup>(16)</sup>.

Los medicamentos implicados en SQTP son diversos: antiarrítmicos, antibióticos, antivirales, antifúngicos azoles, antimalaricales, antineoplásicos, antieméticos, proquinéticos, antipsicóticos, antidepresivos, entre otros<sup>(6,17,18)</sup>. La combinación de macrólidos y quinolonas es común pero no se la recomienda por sus efectos en la prolongación del QTc<sup>(19)</sup>. La iniciativa de *Arizona Center for Education and Research on Therapeutics* (AZCERT) de registrar los fármacos relacionados a la prolongación del QTc ha dado origen a listas actualizadas de medicamentos con ese efecto. Estas listas se disponen libremente en internet y se utilizan ampliamente en la investigación y práctica clínica. Los fármacos se clasifican en 4 grupos: prohibidos en SQTP, conocido efecto sobre QTc, probable efecto sobre QTc y efecto sobre QTc condicionado por otros factores<sup>(20,21)</sup>.

Aunque muchos fármacos prolongan el intervalo QT, la torsión de puntas es un evento raro: 4 por 100.000 pacientes. Pero esta frecuencia aumenta cuando se suman factores de riesgo. Las siguientes condiciones aumentan ese riesgo: insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural, bradicardia, hipopotasemia, hipomagnesemia, mutaciones subclínicas de los canales iónicos, dosis altas de los fármacos, ancianidad, inhibidores del metabolismo, combinación de dos o más medicamentos que prolongan el intervalo QTc<sup>(3,6,22,23)</sup>. La raza caucásica es más propensa que las demás a sufrir SQTP<sup>(8)</sup>.

En el Paraguay no existe un programa nacional de control de uso de fármacos que prolongan el QTc por lo cual es importante conocer esta situación en hospitales públicos de alta complejidad. Tampoco se dispone de un sistema de alerta farmacéutica electrónica en las dispensaciones de fármacos que potencien el efecto sobre el QTc<sup>(19)</sup>.

Los objetivos de este estudio fueron determinar las características clínicas del SQTP en pacientes adultos Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) y del Hospital Militar Central (Asunción, Paraguay) en 2019, describir las características demográficas (edad, sexo), clínicas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, nefropatía, hepatopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, etilismo, SIDA, bradicardia) y laboratoriales (urea, creatinina, potasio y magnesio séricos), detallar los fármacos administrados según la lista AZCERT (conocida asociación, posible asociación, asociación condicional).

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño:** observacional, prospectivo, longitudinal, descriptivo.

**Población de estudio:** varones y mujeres, mayores de 16 años de edad, internados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) y del Hospital Militar Central (Asunción, Paraguay) entre mayo y noviembre del 2019.

### Criterios de inclusión

Recibir medicación oral o parenteral

Tener ECG de 12 canales al ingreso y durante su internación

**Criterios de exclusión:** pacientes con SQTP, fibrilación auricular, trastornos de la conducción eléctrica, síndrome de preexcitación, ritmo de marcapaso, arritmia sinusal, bloqueos completos de rama derecha o izquierda, hipertrofia ventricular izquierda por criterio de voltaje<sup>(2,5,24)</sup>.

**Muestreo:** no probabilístico, de casos consecutivos

## Variables

Demográficas: edad, sexo

Clínicas: IMC, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, nefropatía, hepatopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, etilismo, SIDA, bradicardia), fármacos en uso en la últimas 48 hs.

Resultados laboratoriales: urea, creatinina, potasio y magnesio séricos.

Hallazgos electrocardiográficos: frecuencia, eje eléctrico, rotación, intervalo PR, complejo QRS, intervalo QT y QTc obtenido por la fórmula de Bazett.

Polifarmacia menor: uso simultáneo de  $\geq 5$  medicamentos<sup>(25)</sup>

## Definición operacional

QTc prolongado:  $\geq 0,45$  seg en hombres y  $\geq 0,47$  seg en mujeres

## Reclutamiento

Se solicitó permiso a las autoridades hospitalarias. Todos los pacientes ingresados fueron sometidos a un ECG basal previo consentimiento informado. Durante la internación se realizó otro ECG al octavo día.

## Instrumentos de medición

El QTc y el intervalo RR se midieron en derivación D1, aVL, V5 y V6 usando el promedio de los valores obtenidos en al menos 3 ciclos cardiacos. Para comparaciones en el mismo paciente, se utilizó la misma derivación. En caso de arritmia sinusal, se aplicó el promedio de tres mediciones en la misma derivación. El final de la onda T estuvo determinado por el punto en el que se une a la línea base isoeletrica o por la intersección de una línea extrapolada en la línea isoeletrica y la línea tangente que toca la parte final de la onda T en el punto más inferior. Para obtener el QT corregido se aplicó la fórmula de Bazett, en la que el intervalo QT medido en segundos se divide por la raíz cuadrada del tiempo del RR precedente expresado en segundos<sup>(1,4,13)</sup>.

## Gestión de datos

Las variables fueron registradas en fichas técnicas y transcritas a una planilla electrónica. Se realizó estadística descriptiva con el programa Epi Info 7<sup>®</sup>.

## Cálculo del tamaño de la muestra

Se utilizó el programa Epi Dat 3.1<sup>®</sup>. Se esperó una frecuencia de 17% de SQTP<sup>(26)</sup>. Para una población de 400 pacientes, precisión de 4%, IC 95%, el tamaño mínimo a incluir fue 184 pacientes.

## Aspectos éticos

Se respetó la confidencialidad de los datos personales. Los pacientes o familiares a cargo pudieron decidir voluntariamente participar de la investigación. No se realizó ningún tipo de discriminación al momento de seleccionar a los sujetos. Esta investigación no implicó daño a los pacientes ni tuvo costo para los mismos. No existió riesgo de daño al medio ambiente ni a generaciones futuras. Los pacientes fueron informados en su idioma nativo de los procedimientos a realizar y firmaron un consentimiento informado. Se respetó la decisión de no participación sin aplicar represalias a aquellos que se negaron. Cuando se detectó cada caso de SQTP se informó inmediatamente al médico tratante para que tome las medidas pertinentes.

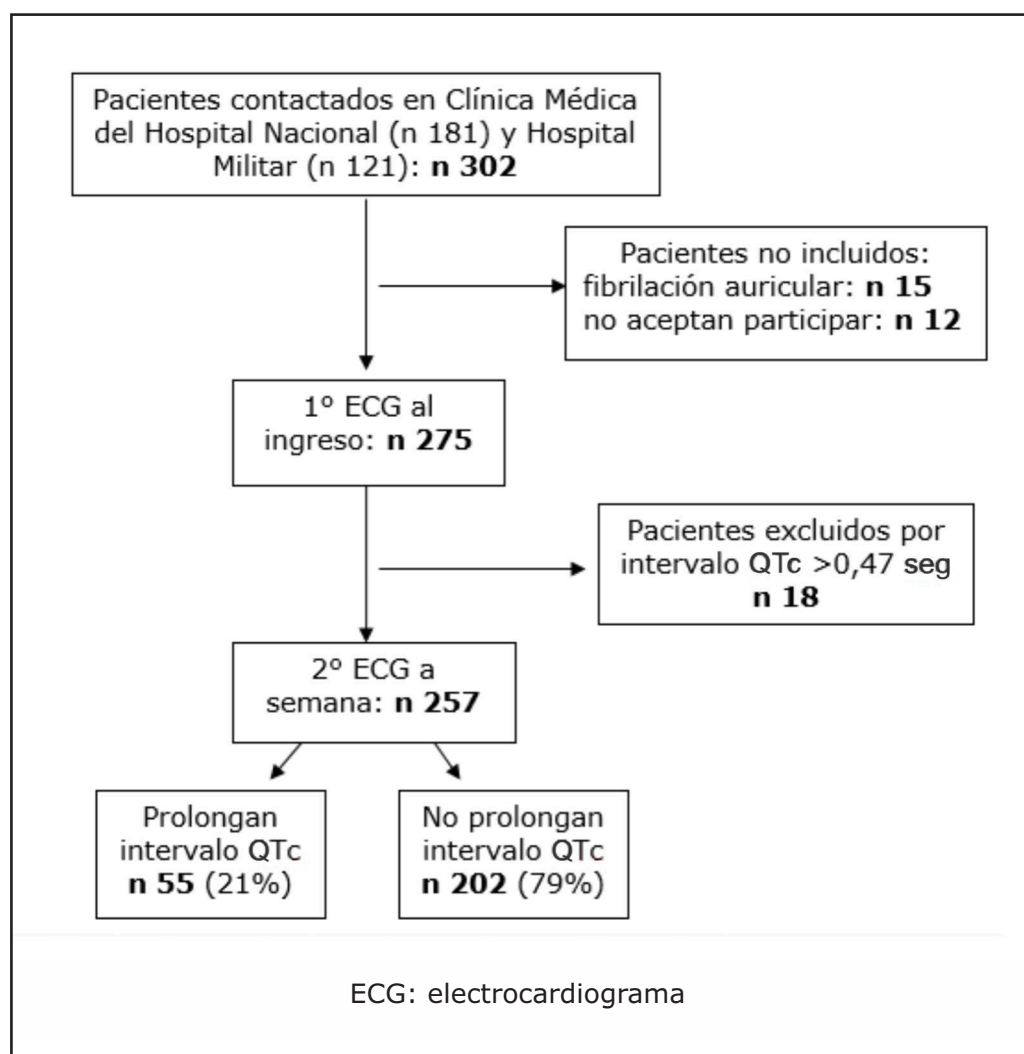
Los autores declaran que no reciben financiación externa ni tienen conflictos de interés comercial.

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética de la Universidad Privada del Este.

## RESULTADOS

En el periodo del estudio fueron contactados 302 pacientes pero varios fueron no incluidos y otros excluidos tras el ECG del ingreso (gráfico 1). La muestra final estuvo constituida con 257 pacientes, con edad media  $58 \pm 20$  años, siendo 142 varones (55%) y 115 mujeres (45%). El IMC medio fue  $26 \pm 5$  k/m<sup>2</sup>.

**Gráfico 1.** Flujograma de diagnóstico de intervalo QTc prolongado en pacientes de Clínica Médica



La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial aunque muchos padecían varias al mismo tiempo (tabla 1).

**Tabla 1.** Comorbilidades de pacientes de Servicios de Clínica Médica (n 257)

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial	159	62
Diabetes mellitus	64	25
Nefropatía	43	17
Cardiopatía	36	14
Ictus cerebral	28	11
Etilismo	24	9
EPOC*	21	8
SIDA	7	3
Hepatopatía crónica	6	2

\*Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Los ECG mostraron eje eléctrico normal (78%), desviado a izquierda (19%) o derecha (3%). La rotación del eje eléctrico fue antihoraria en 94% y horaria en 6%. El intervalo PR fue alargado en 15 casos con morfología de bloqueo AV de primer grado (6%). La duración del complejo QRS fue normal en 246 casos (96%) pero mostró bloqueo incompleto de rama derecha en 11 casos (4%).

Los valores del intervalo QT y QTc corregido por la fórmula de Bazett del electrocardiograma basal y el de control mostraron aumento a la semana del ingreso (tabla 2).

**Tabla 2.** Valores del electrocardiograma de pacientes de Servicios de Clínica (n 257)

	Frecuencia (lat/min)	Intervalo QT (en seg)	Intervalo QTc (en seg)
ECG basal	86±17	0,33±0,05	0,33±0,05
ECG control	82±15	0,35±0,06	0,35±0,06

Aplicando los puntos de corte establecidos como límite según el sexo se halló 55 casos (21%) con SQTP, siendo 34 (62%) del sexo masculino y 21 (38%) del femenino.

En 205 pacientes (80%) se detectó polifarmacia. Los fármacos más utilizados en los pacientes con SQTP fueron omeprazol (n 44), furosemida (n 18), piracilina-tazobactam (n 9), tramadol (n 7), ondasetrón (n 6), amiodarona (n 5), salbutamol (n 4), ciprofloxacina (n 3), antirretrovirales (n 3), levofloxacina (n 3), metoclopramida (n 3), cotrimoxazol (n 2).

Los valores séricos del perfil renal y electrolitos no mostraron diferencias significativas en relación a la prolongación del QTc (tabla 3).

**Tabla 3.** Media y DE de valores laboratoriales en sangre de pacientes de Servicios de Clínica Médica (n 257)

Laboratorio	QTc prolongado (n 52 )	QTc normal (n 202)	Valor p*
Urea (mg/dL)	41±30	46±35	0,3
Creatinina (mg/dL)	1,07±1,06	1,3±1,7	0,4
Potasio (mEq/L)	3,9±0,5	4,1±0,8	0,09
Magnesio (mEq/L)	1,8±0,3	1,9±0,4	0,4

\*prueba Kruskal Wallis

No se detectó ningún óbito o arritmia severa en la muestra durante el periodo de estudio.

## DISCUSIÓN

La frecuencia de SQTP (21%) fue mayor al reportado en otros estudios. En una investigación realizada de hospitales universitarios de Pakistán, la frecuencia de SQTP fue 17,3% y los factores de riesgo asociados fueron el sexo masculino, la edad añosa, la polifarmacia y el uso de fármacos listados en AZCERT<sup>(7,12,26)</sup>. En Chile, la frecuencia fue 16%<sup>(24)</sup>. En Colombia, 10% de la población geriátrica consume fármacos con conocida acción sobre el QTc<sup>(25)</sup>. En Uruguay, la frecuencia de SQTP fue 9,6%<sup>(27)</sup>. En Paraguay se halló 26% de frecuencia de SQTP en pacientes internados pero no se evaluó la asociación a factores de riesgo como el uso de medicamentos<sup>(28)</sup>.

Llamó la atención la presencia de SQTP al ingreso de varios pacientes (n 18) y que motivaron la exclusión de este estudio. Su detección fue posible mediante la determinación del QTc aplicando la fórmula de Bazett ya que el QT medio en ellos era normal y oscilaba entre 0,32-0,40 seg. De ahí la importancia de aplicar este simple cálculo pues de lo contrario pasa desapercibido este trastorno electrocardiográfico<sup>(27,29)</sup>.

Los estudios reportan que el cálculo del intervalo QTc no se hace de rutina o muchos médicos no saben medirla<sup>(5)</sup>. El trazado electrocardiográfico es una prueba sencilla, fácil, rápida y confiable de realizar para el monitoreo del efecto tóxico de algunos fármacos proarrítmicos<sup>(13)</sup>. Sin embargo, el riesgo de arritmias severas está subestimado en muchos servicios<sup>(4)</sup>. El monitoreo con ECG basal y repetidos durante el uso de ciertos fármacos que pueden prolongar el QTc o en situaciones de riesgo de SQTP está recomendado con el propósito de evitar arritmias graves pues muchos factores desencadenantes son prevenibles<sup>(4,6,12)</sup>. Esta recomendación es más fuerte ante pacientes ancianos y polimedicados, fenómeno común en las salas hospitalarias<sup>(15,17,22,25,30)</sup>.

La asociación a medicamentos detectada en este estudio se halla muy relacionada a los fármacos mencionados en el listado de AZCERT. Es difícil determinar el efecto exacto de cada uno de ellos en los casos de SQTP pues la polifarmacia es muy frecuente en estos pacientes complejos<sup>(20)</sup>. Pero aún así se detectó una tendencia de riesgo de asociación entre el uso de omeprazol, furosemida, piracilina-tazobactam, tramadol, ondasetrón, amiodarona y salbutamol, todos medicamentos reconocidos en la lista AZCERT y de uso común en los Servicios de Clínica Médica<sup>(20)</sup>. Lastimosamente, fue imposible determinar cuál de ellos tuvo el efecto directo en la prolongación del intervalo QT pues fueron administrados simultáneamente. Aún así, el Internista debe estar alerta a las combinaciones potencialmente peligrosas como las registradas en estos casos, tratar de evitarlas o bien

monitorearlas para evitar complicaciones graves.

Al contrario de otras publicaciones, en este estudio el SQTP no predominó en las mujeres. Es sabido que el sexo femenino, por efecto de los estrógenos, genera más susceptibilidad a la prolongación del QTc<sup>(9)</sup>. Debería diseñarse una investigación especial para evaluar el efecto del sexo y la presencia de comorbilidades en la aparición de esta canalopatía en nuestra población.

Los valores séricos de urea, creatinina, potasio y magnesio fueron similares en los pacientes con y sin SQTP, lo que demostraría la falta de asociación entre estas variables metabólicas y la prolongación del intervalo QTc<sup>(29,33)</sup>.

Una debilidad de esta investigación fue que no hubo un seguimiento de los casos con SQTP para determinar la duración del trastorno electrocardiográfico y las probables complicaciones que pudieran sufrir estos pacientes luego del alta<sup>(4)</sup>. Pero como fortalezas, se trata de un estudio prospectivo y multicéntrico.

Se recomienda la medición constante del intervalo QT en pacientes polimedcados debido al riesgo potencial de arritmias relacionadas a la prolongación de dicho intervalo y evitar el uso concomitante de fármacos que puedan generar SQTP<sup>(21,34)</sup>.

En conclusión, la frecuencia de SQTP fue 21%. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (62%) y diabetes mellitus (25%). Los fármacos más utilizados en los pacientes con SQTP fueron omeprazol, furosemida, piracilina-tazobactam, tramadol, ondasentrón, amiodarona, salbutamol, ciprofloxacina, antirretrovirales, levofloxacina, metoclopramida y cotrimoxazol.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Márquez MF. El síndrome de QT largo: una breve revisión del diagnóstico electrocardiográfico incluyendo la prueba de Viskin. Arch Cardiol Mex. 2012;82(3):243-7.
2. Zareba W, Kligfield P, Ackerman MJ, Drew BJ, Menon V, Philippides GJ, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. Circulation. 2010;55(9):934-47.
3. Dubner SJ, Moss AJ, Pérez Riera AR, Schapachnik E. El síndrome del intervalo QT prolongado desde el punto de vista de un cardiólogo. Rev Argent Cardiol. 2004;72(6):467-73.
4. Zareba W. Drug induced QT prolongation. Cardiol J. 2007;14(6):523-33.
5. Lama A. La medición del intervalo QT: Una competencia médica a mejorar. Rev Med Chil. 2008;136(7):948-9.
6. Cubeddu L. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. Curr Cardiol Rev. 2016;12(2):141-54.
7. Khan Q, Ismail M, Haider I, Ali Z. Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug-drug interactions in a cohort of medical inpatients. J Formos Med Assoc. 2019;118(1P1):109-15.
8. Niemeijer MN, van den Berg ME, Eijgelsheim M, Rijnbeek PR, Stricker BH. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. Drug Saf. 2015;38(10):855-67.
9. Sasaoka S, Matsui T, Hane Y, Abe J, Ueda N, Motooka Y, et al. Time-to-Onset Analysis of Drug-Induced Long QT Syndrome Based on a Spontaneous Reporting System for Adverse Drug Events. PLoS One. 2016;11(10):e0164309.
10. Carreras Calvo F, Castellanos Rojas R, Perozo Panicello R, Ramírez Lana L. Síndrome del QT largo y muerte súbita cardiovascular. Rev Arch Med Camagüey. 2015;19(3):279-87.
11. Vincenzi FF. Drug-induced long QT syndrome increases the risk of drowning. Med Hypotheses. 2016;87:11-3.



12. Haugaa K, Bos J, Tarrell R, Morlan B, Caraballo P, Ackerman M. Institution-Wide QT Alert System Identifies Patients With a High Risk of Mortality. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(4):315–25.
13. Ramalho D, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(5):435–46.
14. Turker I, Ai T, Itoh H, Horie M. Drug-induced fatal arrhythmias: Acquired long QT and Brugada syndromes. *Pharmacol Ther.* 2017;176:48–59.
15. Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos? *Med Clin.* 2014;144(6):269–74.
16. González-Melchor L, Villarreal-Molina T, Iturralde-Torres P, Medeiros-Domingo A. Muerte súbita cardíaca en el corazón estructuralmente normal: una actualización. *Arch Cardiol México.* 2014;84(4):293–304.
17. Höcht C, Opezzo JAW, Taira CA. Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo. *Rev Argent Cardiol.* 2004;72(6):474–80.
18. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol.* 2016;594(9):2459–68.
19. Niedrig D, Maechler S, Hoppe L, Corti N, Kovari H, Russmann S. Drug safety of macrolide and quinolone antibiotics in a tertiary care hospital: administration of interacting co-medication and QT prolongation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(7):859–67.
20. Woosley R, Heise C, Gallo T, Tate J, Woosley D, Romero K. QTdrugs List, AZCERT. [www.CredibleMeds.org](http://www.CredibleMeds.org). 2019.
21. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):1639–50.
22. García-Fuertes D, Villanueva-Fernández E, Crespín-Crespín M. Drug-Induced Long-QT and Torsades de Pointes in Elderly Polymedicated Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):156–9.
23. Schächtele S, Tümena 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.
24. Orellana M, Bello F, Escobar E, Adriazola P, Trejo P, González P. Prevalencia del intervalo QT prolongado en diferentes patrones electrocardiográficos. Estudio por teleelectrocardiografía. *Rev Chil Cardiol.* 2009;28(4):349–56.
25. Moreno-Gutiérrez PA, Gaviria-Mendoza A, Cañón MM, Machado-Alba JE. High prevalence of risk factors in elderly patients using drugs associated with acquired torsades de pointes chronically in Colombia. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(2):504–11.
26. Khan Q, Ismail M, Haider I, Haq I ul, Noor S. QT interval prolongation in hospitalized patients on cardiology wards: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(11):1511–8.
27. Soriano-Mireno A, Flores-Malparida F. Comparación de cuatro fórmulas para ajustar el intervalo QT a la frecuencia cardíaca en pacientes cardiopatas. *Rev Urug Med Interna.* 2019;4(1):16–22.
28. Ginzo Cañete AD. Intervalo QTc prolongado en pacientes adultos. *Rev Virtual Soc Parag Med Int.* 2015;2(2):9–22.
29. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J.* 2016;149(3):139–52.
30. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;
31. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europe. *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793–2867l.
32. Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: Impact for genetic screening. *Eur Heart J.* 2016;37(18):1456–64.

33. Khan Q, Ismail M, Haider I. High prevalence of the risk factors for QT interval prolongation and associated drug–drug interactions in coronary care units. *Postgrad Med.* 2018;130(8):660–5.
34. Fernandes FM, Silva EP, Martins RR, Oliveira AG. QTc interval prolongation in critically ill patients: Prevalence, risk factors and associated medications. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199028.