

Normalizzazione della lunghezza del QTc dopo il trattamento delle crisi ipertensive

Normalization of QTc length after the treatment of a hypertensive crisis

M. Verza, R. Marfella, A. Autorino, C. Schiattarella, F. Cinone, G. Chiorazzo,
D. Pinto, R. Petrosino, R. Orlando, A. Pastore

Dipartimento di Geriatria, Gerontologia e Malattie del Metabolismo, Seconda Università degli Studi di Napoli

Abstract

Background. Le crisi ipertensive rappresentano circa un quarto delle emergenze/urgenze totali e sono associate ad aritmie. Lo studio è stato concepito per valutare la relazione tra la pressione arteriosa e il tempo di ripolarizzazione cardiaca in pazienti ospedalizzati per crisi ipertensive e per valutare gli effetti del trattamento.

Materiali e metodi. I pazienti sono stati reclutati tra quelli ricoverati in urgenza con la diagnosi di crisi ipertensiva in tre differenti ospedali della Campania, in Italia, dal gennaio 2001 al luglio 2001. I pazienti, in numero di 107, presentavano livelli di pressione arteriosa diastolica >120 mmHg. Sono state valutate le catecolamine plasmatiche, la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la lunghezza del QTc e la dispersione del QTc durante le crisi ipertensive e dopo il trattamento farmacologico una volta ottenuta una riduzione della pressione diastolica al di sotto di 100 mmHg in 4 ore.

Risultati. La lunghezza del QTc e la dispersione del QTc erano significativamente superiori ai valori limite normali durante le crisi ipertensive. Dopo il trattamento farmacologico, lunghezza e dispersione del QTc si sono normalizzate in tutti i pazienti (<440 ms e <40 ms, rispettivamente). Le variazioni della pressione arteriosa erano correlate con cambiamenti della lunghezza del QTc ($p < 0,001$), dispersione del QTc ($p < 0,001$) e catecolamine plasmatiche ($p < 0,01$).

Conclusioni. Un rapido controllo della pressione arteriosa sembra indicato durante le crisi ipertensive, anche in relazione alla concomitante riduzione dell'intervallo QT e del rischio di aritmie.

Parole chiave: Intervallo QT; Pressione arteriosa diastolica; Aritmie

Background. Hypertensive crises represent almost one fourth of the total urgencies-emergencies and are associated with arrhythmias. The objective of study is to evaluate the relationship between blood pressure and cardiac repolarization times in patients hospitalized for hypertensive crises and the effect of treatment.

Materials and methods. The participants (107) were patients admitted for hypertensive crises in emergency wards of three different hospitals in Campania, Italy, from January 2001 to July 2001, presented hypertensive crises (diastolic blood pressure >120 mmHg). Plasma catecholamines, blood pressure, heart rate, QTc length and QTc dispersion during crises and after pharmacological treatment aimed at reducing diastolic blood pressure <100 mmHg within 4 hours.

Results. QTc length and QTc dispersion were significantly above the upper limit of normal values during the hypertensive crisis. After pharmacological treatment, QTc and QTc dispersion normalized in all patients (<440 ms and <40 ms, respectively). Individual changes of blood pressure correlated with changes of QTc ($p < 0.001$), QTc dispersion ($p < 0.001$) and plasma catecholamines ($p < 0.01$).

Conclusions. A prompt control of blood pressure seems to be also indicated in hypertensive urgencies in order to shorten the QT interval and to reduce the risk of arrhythmias.

Key words: QT interval; Diastolic blood pressure; Arrhythmias

INTRODUZIONE

Le crisi ipertensive (pressione diastolica ≥ 120 mmHg) rappresentano un quarto circa (27%) del totale delle emergenze/urgenze mediche¹ e rappresentano un imminente rischio per i pazienti.² Le emergenze ipertensive richiedono un immediato controllo (entro 1 ora) della pressione arteriosa per arrestare il progredire del danno d'organo; nelle urgenze ipertensive, la pressione sanguigna può essere ridotta in modo più graduale, generalmente entro un periodo di 24 ore.³ Le crisi ipertensive sono associate a un incremento del numero dei complessi prematuri ventricolari,⁴ che potrebbero essere correlati a un incremento delle catecolamine plasmatiche⁵ e del postcarico.⁶ Un prolungamento dell'intervallo aggiustato QT (intervallo QT corretto: QTc), considerato un marker di instabilità ventricolare,⁷ è di solito associato a un aumento del tono simpatico⁸ ed è un fattore di rischio per lo sviluppo di aritmie ventricolari e per eventi di morte improvvisa in pazienti sia infartuati che ipertesi.⁹ Abbiamo valutato la relazione tra pressione arteriosa e intervallo QT e gli effetti del trattamento in pazienti ospedalizzati per crisi ipertensive.

METODI

Abbiamo studiato 107 pazienti ricoverati in reparti di medicina d'urgenza consecutivamente per crisi ipertensive in tre differenti ospedali della Campania. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: urgenze ipertensive [48 donne e 32 uomini; età media 59 (13) anni] ed emergenze ipertensive [14 donne e 13 uomini; età media 66 (17) anni]. I criteri usati per definire le urgenze e le emergenze ipertensive sono quelli della VI Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure e includono valori della pressione diastolica >120 mmHg all'atto del ricovero.¹⁰ In particolare, sono stati considerati come emergenze ipertensive tutti quei casi in cui l'incremento della pressione arteriosa era associato a uno o più segni di progressione del danno d'organo, insorto acutamente o in modo graduale: encefalopatia ipertensiva, stroke

(infarto cerebrale oppure emorragia intracerebrale o subaracnoidea), edema polmonare acuto, scompenso cardiaco congestizio, scompenso del ventricolo sinistro, dissezione aortica, infarto acuto del miocardio o angina instabile, insufficienza renale progressiva ed eclampsia. Tutte queste condizioni sono state diagnosticate clinicamente e con l'uso di test diagnostici appropriati (esame chimico di sangue e urine, esame del fondo oculare, ECG, RX del torace, tomografia computerizzata, ecografia); in particolare, la tomografia computerizzata è stata eseguita in tutti i pazienti con sintomatologia neurologica. Tutte le altre crisi ipertensive, per esclusione, sono state considerate urgenze. Il protocollo includeva: esame obiettivo, analisi ematochimiche di routine, catecolamine plasmatiche (epinefrina e norepinefrina), monitoraggio ECG e un trattamento farmacologico capace di ridurre la pressione diastolica al di sotto di 100 mmHg entro le 4 ore successive al ricovero indipendentemente dalla classe della crisi (urgenza o emergenza).

Ciascun paziente è stato trattato a discrezione del medico con le seguenti sostanze: furosemide (40-180 mg ev), labetalolo (20-80 mg ev), nitroprussiato di sodio (0,5 $\mu\text{g/kg/min}$ ev) o clonidina (5-10 $\mu\text{g/min}$ ev). La pressione sanguigna e l'ECG sono stati monitorati continuamente; le catecolamine plasmatiche (cromatografia liquida ad alta sensibilità) e le analisi chimiche di routine sono state ripetute dopo il trattamento della crisi, quando la pressione diastolica era tornata inferiore a 100 mmHg. La durata del QT è stata misurata in ogni singola derivazione di un ECG standard a 12 derivazioni per due cicli consecutivi ed è stata corretta con la formula di Bazett ($QT_c = QT / \sqrt{R-R}$).¹¹ La dispersione del QTc è stata calcolata come variabilità interderivazioni dell'intervallo QTc (QT_c dispersione [QT_c-d] = $QT_c \text{ max} - QT_c \text{ min}$). Tutti gli elettrocardiogrammi sono stati analizzati da un cardiologo che non aveva ricevuto alcun'altra informazione. Tutti i pazienti hanno sottoscritto il consenso informato per partecipare allo studio, che è stato approvato dal Comitato etico della Seconda Università degli Studi di Napoli.

La comparazione tra le urgenze e le emergenze è stata valutata con il Mann-Whitney U test e con il

Fishers' exact test. Le variazioni pressorie nel tempo di trattamento contro i valori basali sono stati normalizzati con il Mann-Whitney Rank Sum Test. Un valore di $p = 0,05$ è stato scelto come livello di significatività. I risultati sono stati espressi come media (DS).

RISULTATI

Le caratteristiche cliniche dei pazienti con urgenze ed emergenze ipertensive sono riportate nella Tabella 1; la media dei valori dell'età e la presenza di fattori di rischio erano significativamente più alte nelle emergenze che nelle urgenze ipertensive. L'ipertensione non era stata diagnosticata nel 23% dei pazienti. All'atto del ricovero, i tempi di ripolarizzazione cardiaca erano significativamente al di sopra dei limiti dei valori normali (440 ms per il QTc e 40 ms per il QTc-d) in tutti i pazienti, senza alcuna differenza tra urgenze ed emergenze (Tabella 2). Il trattamento farmacologico riduceva la pressione diastolica al di sotto di 100 mmHg, con un tempo medio di risoluzione di 87 ± 34 min. Questo era associato a un decremento dei valori di QTc e di QTc-d entro il range normale (Tabella 2). Variazioni isolate della pressione diastolica erano correlate con cambiamenti del QTc ($r = 0,68$, $p < 0,001$),

della dispersione del QTc ($r = 0,61$, $p < 0,001$) e dei livelli delle catecolamine plasmatiche ($r = 0,58$, $p < 0,01$). Tutti questi cambiamenti restavano significativi dopo gli aggiustamenti per età, sesso, indice di massa corporea e trattamento farmacologico. Le analisi chimiche di routine non mostravano variazioni significative.

DISCUSSIONE

Per quanto ne sappiamo, questo è il primo studio condotto sull'uomo che dimostra un'associazione positiva tra gli incrementi della pressione arteriosa, durante le crisi ipertensive, e l'allungamento dei tempi della ripolarizzazione cardiaca, come evidenziato dalla lunghezza del QTc. Questa associazione era presente sia nelle urgenze che nelle emergenze ipertensive, era indipendente dalla presenza di danno d'organo ed è strettamente correlata dalle variazioni della pressione arteriosa.

La lunghezza dell'intervallo QT rappresenta un indice di refrattarietà e stabilità elettrica del miocardio, che è determinante critico della fibrillazione ventricolare e della morte improvvisa. Pertinenti con tale studio sono le scoperte di Zampaglione et al.,¹ che riportano che le aritmie sono più frequenti nelle urgenze

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti dello studio

	Crisi ipertensive totali	Urgenze ipertensive	Emergenze ipertensive	P
Numero	107	81	26	<0,001
Età (anni)	63 ± 14	59 ± 13	66 ± 17	<0,002
Uomini/donne	45/62	32/48	13/14	NS
Iipertensione non nota (%)	23,4 (n = 25)	27,2 (n = 22)	11,5 (n = 3)	<0,05
VS ipertrofico (%)	28,1 (n = 30)	25,6 (n = 21)	34,6 (n = 9)	<0,001
Fumo (%)	23,4 (n = 25)	20,9 (n = 17)	30,7 (n = 8)	<0,05
Obesità (BMI >30 kg/m ²) (%)	30,8 (n = 33)	27,2 (n = 22)	42,3 (n = 11)	<0,001
Iperlipidemia (%)	19,6 (n = 21)	18,5 (n = 15)	23,1 (n = 6)	<0,05
Diabete (%)	28,1 (n = 30)	24,6 (n = 20)	38,5 (n = 10)	<0,001
Pregresso CDV (%)	12,1 (n = 13)	9,8 (n = 8)	19,2 (n = 5)	<0,001

VS, ventricolo sinistro

I dati sono espressi come media (DS)

Tabella 2. Media (DS) dei valori di PA e FC, tempi di ripolarizzazione cardiaca e catecolamine plasmatiche durante la crisi ipertensiva (valore basale) e dopo il trattamento (4 ore)

	Urgenze ipertensive* (n = 81)		Emergenze ipertensive* (n = 26)		p	
	Valore basale	4 ore	Valore basale	4 ore	Valore basale	4 ore
PAS (mmHg)	207 (15)	158 (11) [‡]	209 (16)	160 (13) [‡]	NS	NS
PAD (mmHg)	127 (6)	94 (4) [‡]	129 (9)	95 (4)	NS	NS
FC (battiti/min)	92 (13)	85 (9) [†]	94 (16)	86 (10) [†]	NS	NS
QTc (ms)	465 (20)	402 (19) [‡]	473 (24)	415 (22) [‡]	NS	NS
QTc-d (ms)	61 (8)	34 (6) [‡]	64 (6)	40 (5) [‡]	NS	NS
Epinefrina (pmol/l)	312 (38)	210 (26) [‡]	317 (31)	220 (19) [‡]	NS	NS
Norepinefrina (pmol/l)	3,5 (1)	2,0 (0,6) [‡]	3,5 (0,8)	2,2 (0,8) [†]	NS	NS

PAS, pressione sistolica; PAD, pressione diastolica; FC, frequenza cardiaca; PA, pressione arteriosa; QTc-d, dispersione del QTc

*Confronto tra urgenze ed emergenze (Mann-Whitney U test)

[†]Valore di p rispetto al corrispondente valore basale (Wilcoxon signed rank test), <0,05

[‡]p <0,01

che nelle emergenze. Tuttavia gli Autori non commentano oltre; le loro scoperte potrebbero essere spiegate, per lo meno in parte, dalla lentezza dell'approccio terapeutico durante le urgenze ipertensive.¹²

Gli elevati valori pressori durante le crisi ipertensive potrebbe favorire un allungamento del QT attraverso la stimolazione dell'attività simpatica; questa possibilità è supportata dall'incremento dei livelli delle catecolamine plasmatiche in tutti i pazienti al momento del ricovero. In più, un incremento acuto del postcarico ha dimostrato un aumento della dispersione del QTc nei soggetti normali.¹³ La nostra osservazione potrebbe avere implicazioni cliniche: un rapido controllo (entro 4 ore) della pressione arteriosa potrebbe essere indicato anche nelle urgenze ipertensive, in relazione alla riduzione dell'intervallo QT, con conseguente riduzione dell'instabilità ventricolare e del rischio di aritmie fatali.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Raffaele Marfella
Via Emilio Scaglione, 141
80145 Napoli
Tel. 081-5665059
Fax 081-5096142
E-mail: raffaele.marfella@unina2.it

Bibliografia

1. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996;27:144-147
2. Varon J, Fromm RE. Hypertensive crises: the need for urgent management. *Postgrad Med J* 1996;99:189-191
3. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med* 1990;323:1177-1183
4. Guerrera G, Melina D, Felici C, Guerrera C, Santoliquido A, Musumeci V. Electrocardiographic changes in hypertensive emergencies. Their incidence and possible pathogenetic mechanisms. *Minerva Cardioangiol* 1991;39:317-321
5. Polonia JJ, Monteiro A, Esteves A, et al. Influence of sublingual captopril on plasma catecholamine levels during hypertensive emergencies and cold immersion. *Am J Med* 1988;84:148-151
6. Wexler LF, Grice WN, Huntington M, Plehn JF, Apstein CS. Coronary hypertension and diastolic compliance in isolated rabbit hearts. *Hypertension* 1989;13:598-606
7. Vlay SC, Mallis GI, Brown EJ, Cohn PF. Documented sudden cardiac death in prolonged Q-T syndrome. *Arch Intern Med* 1984;144:833-834
8. Zipes DP. The long QT syndrome: a Rosetta stone for sympathetic related ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1992;84:1414-1419
9. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991;83:1888-1894
10. The sixth report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446
11. Bazett HC. An analysis of time relations of the electrocardiogram. *Heart* 1920;7:353-370
12. Varon J, Marik P. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000;118:214-227
13. Yee KM, Lim PO, Ogston SA, Struthers AD. Effect of phenylephrine with and without atropine on QT dispersion in healthy normotensive men. *Am J Cardiol* 2000;85:69-74