

## El intervalo QT, su origen e importancia del conocimiento de fórmulas para su medición en diferentes circunstancias clínicas

### *The QT interval, its origin and importance of the knowledge of formulas for its measurement in different clinical circumstances*

MSc. Dr. Elibet Chávez González 

Servicio de Electrofisiología Cardíaca Clínica y Estimulación. Cardiocentro “Ernesto Che Guevara”. Villa Clara, Cuba,

*Full English text of this article is also available*

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Palabras clave:** Intervalo QT, Fórmulas de medición  
**Key words:** QT interval, QT interval measurement

#### RESUMEN

El síndrome de QT largo es una canalopatía arritmogénica caracterizada por una grave alteración en la repolarización ventricular, traducida electrocardiográficamente por una prolongación del intervalo QT. La implicación de varios canales iónicos en la génesis del potencial de acción cardíaco hace que las alteraciones de estructura y función de ellos conlleven al llamado síndrome y a la presencia de arritmias ventriculares malignas. En 1920, Bazett adaptó la fórmula de la duración de la sístole eléctrica del corazón al intervalo QT del electrocardiograma, y propuso valores normales del QT para una determinada frecuencia cardíaca. Después de esta descripción, varias fueron las fórmulas descritas en diferentes situaciones clínicas para el cálculo del intervalo QT corregido. Es de vital importancia, para el uso clínico, el conocimiento sobre cómo medir el intervalo QT y de su corrección, como herramienta para el diagnóstico de afecciones arritmogénicas y la prevención de arritmias ventricula-

res malignas primarias o secundarias.

#### ABSTRACT

The long QT syndrome is an arrhythmogenic channelopathy characterized by severe alterations in ventricular repolarization, electrocardiographically translated as a QT interval prolongation. The involvement of various ion channels in the genesis of cardiac action potential causes that alterations in their structure and function lead to the so-called syndrome and to the presence of malignant ventricular arrhythmias. In 1920, Bazett adapted the formula of the cardiac electrical systole duration to the QT interval of the electrocardiogram, and proposed normal values of QT for a given heart rate. After Bazett's description, several formulas were described in different clinical situations to calculate the corrected QT interval. The knowledge about how to measure the QT interval and about its correction as a tool for the diagnosis of arrhythmogenic conditions and prevention of primary or secondary malignant ventricular arrhythmias is of vital importance for its clinical use.

 E Chávez González

Calle 1ra, e/ Unión y Río, Reparto

Ramón Ruiz del Sol. Santa Clara, CP 50200

Villa Clara, Cuba

Correo electrónico: [elibet@capiro.vcl.sld.cu](mailto:elibet@capiro.vcl.sld.cu)

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT largo (SQTL) es una canalopatía arritmogénica caracterizada por una grave alteración

en la repolarización ventricular, traducida electrocardiográficamente por una prolongación del intervalo QT<sup>1</sup>, que predispone a muerte súbita por arritmias ventriculares malignas del tipo de taquicardia helicoidal (*torsades de pointes* en su idioma original).

A 11 años de identificar los principales canales afectados en esta enfermedad, se han descrito cientos de mutaciones distribuidas en hasta ahora 10 genes relacionados con el síndrome. El escrutinio genético realizado desde entonces ha mostrado que, si bien la forma grave de la enfermedad es esporádica, hay polimorfismos comunes en los genes relacionados con esta afección, que pueden generar susceptibilidad individual al desarrollo de taquicardia helicoidal, en particular con el uso de determinados fármacos; más aún, se han identificado polimorfismos con cualidades reguladoras que también pueden exacerbar o silenciar la gravedad de una mutación. El entendimiento de los procesos moleculares de la enfermedad ha permitido optimizar el tratamiento, mejorar la supervivencia de los afectados, y generar así una importante correlación genotipo-fenotipo-tratamiento.

A pesar de los avances, una cuarta parte de los casos no tiene mutaciones en los genes descritos hasta el momento, por lo que el SQTЛ continúa siendo motivo de investigación<sup>1</sup>. El presente trabajo tiene como objetivo resumir las bases de la repolarización ventricular (intervalo QT) y la importancia de su medición en diferentes situaciones clínicas.

Márquez<sup>2</sup>, plantea que en su criterio “el término de canalopatía, traducido desde el inglés, puede resultar fuerte”. Preferentemente lo llamaría “enfermedad de los canales iónicos”, si se considera que la base de esta enfermedad radica en la presencia de alteraciones a nivel de los canales iónicos, responsables del equilibrio entre la entrada y salida de estos durante la despolarización y repolarización ventriculares. En cuanto a este último concepto, el propio Márquez<sup>2</sup> plantea que desde el punto de vista electrocardiográfico, la repolarización ventricular normal está representada por el segmento ST y la onda T. Sin embargo, el parámetro electrocardiográfico con el que se cuenta para valorar la duración de la repolarización es el intervalo QT. Es importante recordar que dicho intervalo comprende no sólo a la repolarización, sino también a la despolarización ventricular, ya que incluye al complejo QRS. Este hecho es fundamental para comprender por qué se puede alargar en presencia de trastornos de la conducción, y no sólo por alteraciones de la repolariza-

ción.

### Algunas bases iónicas de la repolarización ventricular

La repolarización ventricular normal se produce por el equilibrio entre las corrientes de entrada de sodio (Na<sup>+</sup>) y calcio (Ca<sup>+</sup>), y las corrientes de salida de potasio (K<sup>+</sup>). Éstas últimas son varias pero se pueden agrupar en dos, las encargadas de la repolarización en la fase inicial del potencial de acción, que se denominan “corrientes hacia afuera” (*transient outward*, en inglés: I<sub>TO</sub>) y aquellas encargadas del resto de la repolarización que se conocen como corrientes “rectificadoras tardías” (I<sub>Kr</sub>, I<sub>Ks</sub>, I<sub>Kur</sub>). Existen diversas mutaciones que pueden afectar a los canales iónicos y sus efectos se pueden agrupar en tres: afección de la permeabilidad del canal, alteración de su activación y disfunción en su inactivación.

Anton Jervell y Fred Lange-Nielsen<sup>3</sup>, en 1957, describen por primera vez una familia con 6 hijos, 4 de los cuales tenían sordera congénita y episodios sincopales, 3 de ellos tuvieron muerte súbita. El electrocardiograma (ECG) de los casos mostraba un intervalo QT inusualmente largo. Ambos progenitores estaban asintomáticos, tenían un ECG normal y no presentaban problemas de audición. En 1963, Romano<sup>4</sup> y Ward publicaron de forma independiente un síndrome cardíaco familiar caracterizado por síncope recurrente, antecedente familiar de muerte súbita y prolongación del intervalo QT sin sordera neuronal. De estos hallazgos descritos anteriormente salió la clasificación del SQTЛ en homocigótico y heterocigótico; sin embargo, la complejidad molecular de los canales iónicos y el estudio genético ha permitido establecer una clasificación con énfasis en los trastornos genéticos.

Los canales iónicos son proteínas transmembranales encargadas de transportar iones a través de la membrana celular; los canales implicados en el SQTЛ son selectivos o especializados en el transporte de un solo ión y dependientes de voltaje, es decir, su activación ocurre a determinado voltaje intracelular, que varía según el subtipo de canal. Los fenómenos eléctricos y contráctiles que suceden en el miocardiocito son controlados por estas estructuras. Los canales iónicos forman complejos macromoleculares, hay una unidad principal formadora del poro del canal y proteínas auxiliares que lo regulan. La afección en la función de un canal en el SQTЛ puede ocurrir en dos sitios: en la proteína principal o en las proteínas reguladoras.

La afección en la unidad formadora del poro, cono-

cida como alfa, genera los 3 subtipos más comunes de SQT: SQT1 (afección en el canal de potasio IKs), SQT2 (afección en el canal de potasio IKr) y SQT3 (afección en el canal de sodio INa). Al ser los más frecuentes, han sido mejor caracterizados desde los puntos de vista clínico y genético. El llamado síndrome de Jervell-Lange-Nielsen corresponde en la actualidad a las variedades de SQT 1 y 5. De manera característica, los pacientes presentan sordera congénita y tienen mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas que afectan a la corriente IKs. El síndrome de Romano Ward abarca desde la variedad SQT 1 hasta la 10 y no se manifiesta con sordera<sup>1</sup>. Describir clínicamente los 10 genotipos de SQT, no es objetivo de este artículo, se remite al lector al trabajo de Medeiros *et al.*<sup>1</sup>, donde se detallan cada uno de ellos.

### Origen de las fórmulas para la medición del QT

Es importante preguntarnos ¿cómo se mide el intervalo QT y cuándo es normal?

La duración de la sístole mecánica fue un tópico de mucho interés entre los pioneros de la fisiología cardiovascular del siglo XIX. Según plantean Cobos y García<sup>5</sup>, A. D. Waller, hoy famoso por su contribución al nacimiento de la electrocardiografía, propuso en 1891 la siguiente expresión para la duración normal de la sístole: sístole mecánica =  $K \times RR^{1/2}$ , donde K tiene un valor de 0,343. En 1920, Bazett no hizo más que adaptar esta fórmula a la duración de la sístole eléctrica del corazón, el intervalo QT, y propuso que su valor normal para una determinada frecuencia cardíaca es  $K \times RR^{1/2}$ , donde K es 0,37 para el varón y 0,4 para la mujer<sup>5</sup>. 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. Este QT ideal es el que puede leerse en las populares reglas de electrocardiogramas. Posteriormente a la expresión de Bazett, los olvidados L.M. Taran y N. Szilagyí, según Cobos y García<sup>5</sup>, propusieron una fórmula de la cual emergió el concepto de intervalo QT corregido, que es el intervalo QT que un determinado paciente tendría, teóricamente, a una frecuencia de 60 latidos por minuto. Por lo tanto, la expresión que hoy se usa, y que se atribuye erróneamente a Bazett, se la debemos a L.M. Taran y N. Szilagyí<sup>5</sup>. En textos clásicos de los años sesenta, el papel de estos autores aparece claramente reconocido y se habla del «intervalo QT corregido de Taran y Szilagyí o fórmula de Bazett modificada por Taran y Szilagyí»<sup>5</sup>.

Considerada la fórmula como QT corregido (QTc) = QT medido/RR<sup>1/2</sup>, es interesante saber que tan solo con ella no se puede calcular el QTc para las diferentes situaciones clínicas que se encuentran en la práctica médica. Existen diferentes modelos matemáticos que describen la relación entre el intervalo QT y el ritmo cardíaco. La relación entre el intervalo RR y el QT es curvilínea. Hay diversidad de formas matemáticas que modelan la relación entre el intervalo QT y el RR. Existen modelos de tipo parabólico, polinomio, lineal, hiperbólico, exponencial, formas de tablas y nomogramas<sup>6</sup>:

- Lineal:  $QTc = QT + x(1 - RR)$
- Hiperbólico:  $QTc = QT + x(1/RR - 1)$
- Parabólico:  $QTc = QT/RR^x$
- Logarítmico:  $QTc = QT - x \ln(RR)$
- Logarítmico modificado:  $QTc = \ln(\exp(QT) + x(1 - RR))$
- Exponencial:  $QTc = QT + x(e^{-RR} - 1/e)$
- Arco-tangente:  $QTc = QT + x(\arctg(1.0) - \arctg(RR))$
- Arco-coseno hiperbólico:  $QTc = QT + x(\ln(2+30,5) - \operatorname{arccosh}(RR+1))$

“ln” es logaritmo neperiano, “exp” es la función exponencial en base al número  $e=2,718$ .

Para optimizar cada fórmula se debe encontrar el parámetro “x” al resolver la ecuación de relación  $r(RR, QTc(x)) = 0$ .

A partir de dichos modelos se derivaron diferentes fórmulas: Bazett 1920, Fridericia 1920, Mayeda 1934, Adams 1936, Larsen y Skulason 1941, Ashman 1942, Schlamowitz 1946, Ljung 1949, Simonson 1962, Boudolas 1981, Rickards 1981, Hodges 1983, Kawataki 1984, Sarma 1984, Kovacs 1985, Van de Water 1989, Lecocq 1989, Rautaharju 1990, Todt 1992, Sagie (Framingham) 1992, Arrowood 1993, Yoshinaga 1993, Wohlfart 1994, Klingield 1995, Hodges 1997 y Matsunaga 1997<sup>6</sup>.

La presentación de los modelos matemáticos y de las fórmulas del QTc presentadas no tiene como objetivo atiborrar al lector en cuanto al conocimiento de sus orígenes, ni de las propias fórmulas, pero sí se pretende que se perciba lo complejo del tema. Muchas veces se obvia o se realiza mal la medición del QT; sin embargo, el SQT es conocido por clínicos y cardiólogos, que quizás evaden la medida de este intervalo y su corrección porque a veces no es sencilla. Viskin *et al.*<sup>7</sup>, describieron que menos del 40 % de los

médicos no cardiólogos, menos del 50 % de los cardiólogos y más del 80 % de los electrofisiólogos, supieron medirlo correctamente.

Algunas fórmulas para el cálculo del QTc<sup>6</sup> se muestran en la **tabla**.

**Tabla.** Fórmulas para calcular el QTc.

Denominación	Fórmula
Bazett modificada por Taran y Szilagyi <sup>5</sup>	$QTc = QT / (RR)^{1/2}$
Fridericia	$QTc = QT / (RR)^{(0,33)}$
Framingham	$QTc = QT + 0,154 (1-RR)$
Hodges	$QTc = QT + 1,75 (FC - 60)$
Sarma	$QTc = QT - B1 \text{ Exp } (-k1 \cdot RR)$
	$QTc = QT [1 - \text{Exp } (-k2 \cdot RR)]$
	$QTc = QT (RR)^{1/2} + B3$ $QTc = QT (RR)^{1/2} *$
Ecuación de fuerza	$QTc = 453,65 \times RR^{1/3} / 3,02 \quad (R^2 = 0,41)$
Van de Water	$QTc = QT - 0,087 (RR - 1000)$
Matsunaga	$QTc = \log (600) QT / (\log RR)$
Kawataki	$QTc = QT/RR^{(0,25)}$
Mayeda	$QTc = QT/RR \times 0,604$
Larsen y Skulason	$QTc = QT + 0,125 (1 - RR)$
Schlamowitz	$QTc = QT + 0,205 (1 - RR)$
Wohlfart	$QTc = QT + 1,23 (FC - 60)$
Boudolas	$QTc = QT + 2,0 (FC - 60)$
Sagie	$QTc = QT + 0,154 (1 - RR)$
Malik	$QTc = QT/RR \times 0,371$
Lecocq	$QTc = QT/RR^{(0,314)}$

B y k: son parámetros de regresión.

Exp: función exponencial con base e = 2,718.

FC: frecuencia cardíaca.

RR: distancia RR.

\* Se plantea que esta fórmula es mejor que la de Bazett

La utilidad de tantas fórmulas está dada por sus usos en diferentes circunstancias clínicas. El bloqueo nervioso simpático y parasimpático puede realizarse con propranolol y atropina. La combinación bipedestación + atropina es una actividad puramente del sistema nervioso simpático, la combinación decúbito supino + propranolol es actividad pura del sistema nervioso parasimpático<sup>8</sup>. Para estos cambios posturales, la corrección de Hodges mostró incrementos y

decrementos del QTc para el suministro de atropina y propranolol, respectivamente. La corrección individual se adaptaría mejor a los cambios dinámicos del RR, que inevitablemente afectan a la hora de corregir el intervalo QT de forma adecuada<sup>9</sup>. En referencia al sistema nervioso autónomo es importante recordar la utilidad de la adrenalina para desenmascarar la presencia de SQTL, fundamentalmente para los tipos 1 y 2. Es particularmente eficaz para detectar formas asintomáticas de SQTL1 (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 92,5, 86, 76 y 96 %, respectivamente). Puede ser útil también en el diagnóstico del SQTL2, con menores sensibilidad y especificidad. No es útil para el SQTL3 u otras formas de SQTL. En condiciones normales, la estimulación simpática induce la fosforilación del canal de potasio IKs, optimiza su función y da lugar a un acortamiento del potencial de acción. En pacientes con SQTL, en particular el tipo 1, se observa una respuesta paradójica a la administración de dosis bajas de adrenalina (0,025 - 0,2 µg/kg/min), que alargan el intervalo QT más de 30 ms<sup>10-13</sup>.

Las fórmulas de Fridericia o Framingham, han mostrado ser más útiles para la determinación del QTc al minuto después del máximo ejercicio, con las cuales se ha podido probar que son superiores en establecer el SQTL cuando se compara con las fórmulas de Bazett y Hodges<sup>14</sup>.

Durante el sueño, en pacientes jóvenes, como en ellos existe una frecuencia cardíaca alta, las fórmulas de Hodges y Bazett sobrecorrijen el QTc, y las fórmulas de Framingham y Fridericia, las infraestiman. Sin embargo, la de Hodges tiene la mejor aproximación en la etapa del sueño<sup>15</sup>.

El método del nomograma para la corrección del intervalo QT es más preciso que los otros tres métodos: Bazett, Fridericia y Framingham. Con frecuencias cardíacas entre 60 y 100 latidos/minutos, la ecuación de regresión lineal es:

$$QT = 237 + 0,158 \times RR \quad (P < 0,001)^{16}$$

Cuando se utiliza un Holter de 24 horas en sujetos sanos no se encuentra diferencia significativa entre los valores del QTc entre diferentes fórmulas<sup>17</sup>.

### Consideraciones para la medición del intervalo QT<sup>6</sup>

1. Registrar el ECG en condiciones basales y en reposo, y evitar el período posprandial.

2. Estar unos minutos de reposo antes de hacer el ECG, para permitir que el intervalo QT se adapte a la frecuencia cardíaca (tarda 1-3 minutos).
3. El intervalo QT debe medirse:
  - a) De forma manual, preferiblemente usando las derivaciones de los miembros que muestran mejor el final de la onda T.
  - b) Desde el principio del complejo QRS hasta el final de la onda T, haciendo la medida en 3-5 latidos. La onda U posiblemente corresponda a la repolarización tardía de células del miocardio medio y debe incluirse en la medida, si es lo suficientemente ancha para estar unida a la onda T. Al realizar mediciones, a menudo se encuentra que el final de la onda T no es clara, en tales casos el final de esta onda debe ser determinada por extrapolación con el uso del método de la tangente<sup>18</sup>.
4. La medición del intervalo QT debe ajustarse a la frecuencia cardíaca, lo que se llama intervalo QTc. Esta corrección sirve para independizarlo de la frecuencia cardíaca de cada individuo y transformarlo en una medida de la actividad eléctrica comparable entre pacientes sanos y enfermos.
5. La mejor forma de determinar el QTc aún no ha sido lograda porque los estudios realizados no son prospectivos. Algunos autores aseguran que la fórmula de Framingham es el modo más idóneo desde el punto de vista epidemiológico, basada en datos empíricos obtenidos de grandes muestras poblacionales.
6. Evitar medir el intervalo QT en los ciclos cardíacos con gran variación en el intervalo sinusal o en los precedidos por arritmias.
7. Puede hacerse una prueba de esfuerzo para descartar una prolongación acentuada del QT durante la fase de recuperación.
8. La medida del intervalo QT es particularmente cambiante si el paciente está en fibrilación auricular, porque el intervalo QT varía de latido a latido en dependencia de los diferentes intervalos RR.
9. El QTc se alarga con la edad, es más largo en mujeres adultas que en varones de la misma edad, y el QTc más largo se halla poco después del despertar.

### ¿Cuándo es normal el intervalo QTc?

Se ha planteado que el intervalo QT debe medirse de manera preferente en las derivaciones D<sub>II</sub> o V<sub>5</sub>, donde se ha documentado que tiene mayor poder predictivo.

Traduce la duración de la repolarización ventricular y se mide desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T. Convencionalmente, se utiliza la fórmula de Bazett para corregir la duración del intervalo de acuerdo con la frecuencia cardíaca ( $QTc = QT/RR^{1/2}$ , expresado en segundos). Es aconsejable que el médico realice una medición manual y no confiar en las mediciones automatizadas que, si bien son útiles para otros intervalos, suelen ser imprecisas en el cálculo del intervalo QT, este es un intervalo dinámico y los límites normales dependen de varios factores. Si bien se ha considerado anormal un intervalo QTc  $\geq 440$  ms en los varones y  $\geq 460$  ms en las mujeres, en este rango podemos encontrar tanto a portadores de mutaciones como a sujetos sanos. En familias con SQT1, ningún caso con genotipo positivo tiene un QTc  $< 410$  ms, y ninguno con genotipo negativo tiene un QTc  $> 470$  ms. Un QTc  $> 440$  ms es eficaz para detectar a pacientes con mutaciones asociadas SQT1, un QTc  $> 470$  ms es útil para detectar a pacientes en riesgo de desarrollar síntomas, y un QTc  $> 500$  ms se ha encontrado en pacientes sintomáticos en tratamiento<sup>6</sup>.

Como se ha mencionado, la medición del QT incluye la duración del QRS, por lo tanto en presencia de bloqueos de rama, donde los valores de duración del QRS se encuentran incrementados con respecto a su valor normal, se produce un incremento en el intervalo QT. En ocasiones se obvia la medición del QT si la duración del QRS es  $\geq 120$  ms. En estas circunstancias el intervalo JT (medición desde el punto J hasta el final de la onda T) es más apropiado que el QT como medida de repolarización ventricular<sup>19</sup>. El intervalo JT es independiente de la duración del QRS y representa un mejor índice de la repolarización ventricular<sup>20</sup>.

Por último, se debe mencionar que tan importante como medir el QT, es observar las variaciones de la onda T (macro y microalternancias), estas variaciones están relacionadas con alteraciones en la repolarización, que varían latido a latido, y ocasionan sus cambios sucesivos. En pacientes con SQT1, se ha observado mayor presencia de macroalternancia de T, previo a episodios de taquicardia helicoidal<sup>21-23</sup>, aunque otros estudios no han demostrado esta relación<sup>24</sup>. En pacientes con SQT1, durante el día, es más fácil observar la macroalternancia de la onda T, quizás relacionado con las variaciones autonómicas del ritmo circadiano. A pesar de haberse descrito la presencia de esta macroalternancia previo a los episodios de taquicardia helicoidal, que pudiera constituir un signo de alarma,

no se han descrito diferencias significativas en la macroalternancia de T en pacientes con SQTl sintomáticos y asintomáticos, y tampoco entre pacientes bajo tratamiento con betabloqueadores o sin ellos. Las variaciones latido a latido de la onda T están relacionadas con variaciones del potencial de acción en sus corrientes iónicas<sup>25,26</sup>.

## CONCLUSIONES

La medición y cálculo del intervalo QTc puede constituir un reto para la práctica clínica diaria. Es de vital importancia para su uso clínico el conocimiento sobre cómo medir el intervalo QT y su corrección, como herramienta para el diagnóstico de afecciones arritmogénicas y la prevención de arritmias ventriculares malignas primarias o secundarias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Rev Esp Card*. 2007;60(7):739-52.
2. 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.
3. 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;54:59-68.
4. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. I. Repetitive paroxysmal tachycardia. *Minerva Pediatr*. 1963;15:1155-64.
5. Cobos MA, García JC. ¿Quién fue el autor de la fórmula de Bazett? *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(8):892-8.
6. Lanza Tarricone G. Fórmulas para el QT corregido y consideraciones clínicas. *Gac Méd Caracas*. 2008;116(3):224-34.
7. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, *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.
8. Saul J, Berger RD, Albrecht P, Stein S, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: Unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol*. 1991;261(4 Pt 2):H1231-45.
9. Llamedo M, Soria L, Arini PD, Risk MR, Laguna P. Evaluación de la corrección del intervalo QT duran-

te bloqueo del sistema nervioso autónomo y cambios posturales. XV Congreso Argentino de Bioingeniería. Paraná, ER. Argentina; 21-23 Septiembre 2005.

10. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen WK, Porter CB. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(5):413-21.
11. Khositseth A, Hejlik J, Shen WK, Ackerman MJ. Epinephrine-induced T-wave notching in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2005;2(2):141-6.
12. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, *et al*. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2004;1(3):276-83.
13. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation*. 2006;113(11):1385-92.
14. Benatar A, Decraene T. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart*. 2001;86(2):199-202.
15. Benatar A, Ramet J, Decraene T, Vandenplas Y. QT interval in normal infants during sleep with concurrent evaluation of QT correction formulae. *Med Sci Monit*. 2002;8(5):CR351-6.
16. Dogan A, Tunc E, Varol E, 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.
17. Molnar J, Weiss J, Zhang F, Rosenthal JE. Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour Holter recordings. *Am J Cardiol*. 1996;15;78(8):920-6.
18. Drezner JA, Ackerman MJ, Cannon BC, Corrado D, Heidbuchel H, Prutkin JM, *et al*. Abnormal electrocardiographic findings in athletes: recognising changes suggestive of primary electrical disease. *Br J Sports Med*. 2013;47(3):153-67.
19. Spodick DH. Reduction of QT-interval imprecision and variance by measuring the JT interval. *Am J Cardiol*. 1992;70(1):103.
20. Das G. QT interval and repolarization time in patients with intraventricular conduction delay. *J Elec-*

# The QT interval, its origin and importance of the knowledge of formulas for its measurement in different clinical circumstances

## *El intervalo QT, su origen e importancia del conocimiento de fórmulas para su medición en diferentes circunstancias clínicas*

Elibet Chávez González , MD, MSc.

Service of Clinical Cardiac Electrophysiology and Pacing. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Villa Clara, Cuba,

*Este artículo también está disponible en español*

### ARTICLE INFORMATION

**Key words:** QT interval, QT interval measurement

**Palabras clave:** Intervalo QT, Fórmulas de medición

### ABSTRACT

The long QT syndrome is an arrhythmogenic channelopathy characterized by severe alterations in ventricular repolarization, electrocardiographically translated as a QT interval prolongation. The involvement of various ion channels in the genesis of cardiac action potential causes that alterations in their structure and function lead to the so-called syndrome and to the presence of malignant ventricular arrhythmias. In 1920, Bazett adapted the formula of the cardiac electrical systole duration to the QT interval of the electrocardiogram, and proposed normal values of QT for a given heart rate. After Bazett's description, several formulas were described in different clinical situations to calculate the corrected QT interval. The knowledge about how to measure the QT interval and about its correction as a tool for the diagnosis of arrhythmogenic conditions and prevention of primary or secondary malignant ventricular arrhythmias is of vital importance for its clinical use.

### RESUMEN

El síndrome de QT largo es una canalopatía arritmogénica caracterizada por una grave alteración en la repolarización ventricular, traducida electrocardiográficamente por una prolongación del intervalo QT. La implicación de varios canales iónicos en la génesis del potencial de acción cardíaco hace que las alteraciones de estructura y función de ellos conlleven al llamado síndrome y a la presencia de arritmias ventriculares malignas. En 1920, Bazett adaptó la fórmula de la duración de la sístole eléctrica del corazón al intervalo QT del electrocardiograma, y propuso valores normales del QT para una determinada frecuencia cardíaca. Después de esta descripción, varias fueron las fórmulas descritas en diferentes situaciones clínicas para el cálculo del intervalo QT corregido. Es de vital importancia, para el uso clínico, el conocimiento sobre cómo medir el intervalo QT y de su corrección, como herramienta para el diagnóstico de afecciones arritmogénicas y la prevención de arritmias ventriculares malignas primarias o secundarias.

 E Chávez González

Calle 1ra, e/ Unión y Río, Reparto

Ramón Ruiz del Sol. Santa Clara, CP 50200

Villa Clara, Cuba

E-mail address: [elibet@capiro.vcl.sld.cu](mailto:elibet@capiro.vcl.sld.cu)

### INTRODUCTION

The long QT syndrome (LQTS) is an arrhythmogenic channelopathy characterized by severe alterations in

ventricular repolarization, and is electrocardiographically translated by a prolongation of the QT<sup>1</sup> interval, predisposing to sudden death from malignant ventricular arrhythmias, of the helicoidal tachycardia type (*torsades de pointe* in its original language).

11 years after identifying the main channels affected in this disease, hundreds of mutations distributed in 10 genes so far associated with the syndrome have been described. Genetic research conducted since then has shown that while the severe form of the disease is sporadic, there are common polymorphisms in genes related to this condition, which may confer susceptibility to the development of helicoidal tachycardia, particularly with the use of certain drugs, moreover, polymorphisms with regulatory properties that may also enhance or still the severity of a mutation have been identified. The understanding of the molecular processes of the disease has allowed optimizing treatment, improving survival of those affected, and generating a significant genotype-phenotype-treatment correlation.

Despite the progress, a quarter of the cases do not have mutations in the genes described so far, so LQTS continues to be object of research<sup>1</sup>. This paper aims to summarize the foundations of ventricular repolarization (QT interval) and the importance of its measurement in different clinical situations.

Márquez<sup>2</sup> states that in his opinion the term channelopathy can be strong. He would rather call it "disease of ion channels", considering that the basis of this disease is the presence of disturbances in ion channels responsible for the balance between the input and output of these during ventricular depolarization and repolarization. As to the latter concept, Márquez<sup>2</sup> himself suggests that from the electrocardiographic point of view, normal ventricular repolarization is represented by the ST segment and the T wave. However, the electrocardiographic parameter that is taken into account to assess the duration of repolarization is the QT interval. It is important to remember that this interval comprises not only repolarization, but also the ventricular depolarization, and that the QRS complex is included. This is fundamental to understanding why it can be prolonged in the presence of conduction disturbances, and not just for repolarization disturbances.

### **Some ionic basis of ventricular repolarization**

Normal ventricular repolarization is caused by the

balance between inward currents of sodium (Na<sup>+</sup>) and calcium (Ca<sup>+</sup>) and the outward currents of potassium (K<sup>+</sup>). The latter are various but can be grouped into two, those responsible for repolarization in the initial phase of the action potential, called transient outward (I<sub>TO</sub>) and those in charge of the rest of repolarization known as "late rectifier" currents (I<sub>Kr</sub>, I<sub>Ks</sub>, I<sub>Kur</sub>). There are several mutations that may affect the ion channels and their effect can be grouped into three: disorder of the channel permeability, change of its activation and dysfunction in its inactivation.

Anton Jervell and Fred Lange-Nielsen<sup>3</sup> in 1957 described for the first time a family with 6 children, 4 of whom had congenital deafness and syncopal episodes, 3 of them had sudden death. The electrocardiogram (ECG) of the cases showed an unusually long QT interval. Both parents were asymptomatic, had a normal ECG and had no hearing problems. In 1963, Romano<sup>4</sup> and Ward independently published a familiar cardiac syndrome characterized by recurrent syncope, family history of sudden death and QT prolongation without neuronal deafness. From these findings described above, the classification of homozygous and heterozygous LQTS arose, however, the molecular complexity of ion channels and genetic study have allowed a classification with emphasis on genetic disorders.

Ion channels are transmembrane proteins that transport ions across the cell membrane. Channels involved in LQTS are selective or specialized in the transport of a single ion and are voltage-dependent, that is, its activation occurs at a specific intracellular voltage that varies according to the channel subtype. The electrical and contractile phenomena occurring in cardiomyocytes are controlled by these structures. Ion channels develop macromolecular complexes, there is a main unit forming the channel pore and auxiliary proteins that regulate it. The disorder on the channel function in LQTS can occur in two places: in the main protein or in regulatory proteins.

The disorder in the pore forming unit, known as alpha, generates the 3 most common subtypes of LQTS: LQTS1 (involving the potassium channel I<sub>Ks</sub>) LQTS2 (involving the potassium channel I<sub>Kr</sub>) and LQTS3 (involving the channel sodium I<sub>Na</sub>). Since they are the most common, they have been characterized better from both a clinical and genetic point of view. The so-called Jervell-Lange-Nielsen syndrome currently corresponds to the varieties of LQTS 1 and 5. Characteris-



tically, these patients present congenital deafness and have compound homozygous or heterozygous mutations affecting IKs current. Romano Ward syndrome ranges from LQTS 1 to 10 and is not manifested with deafness<sup>1</sup>. To clinically describe the 10 genotypes of LQTS is not the purpose of this article; the reader is referred to the work of Medeiros *et al.*<sup>1</sup>, where each of them is detailed.

### Origin of formulas for measuring the QT

It is important to ask ourselves: how is the QT interval measured and when is it normal?

The duration of mechanical systole was a topic of much interest among the pioneers of cardiovascular physiology of the nineteenth century. According to Cobos and García<sup>5</sup>, A. D. Waller, now famous for his contribution to the birth of electrocardiography, proposed in 1891 the following expression for the normal duration of systole: Mechanical systole =  $K \times RR^{1/2}$ , where K has a value of 0.343. In 1920, Bazett did nothing but to adapt this formula to the duration of the electrical systole of the heart, the QT interval, and suggested that the normal value for a given heart rate is  $K \times RR^{1/2}$ , where K is 0.37 for males and 0.4 for females<sup>5</sup>. Thus, to determine whether a particular patient has a normal QT interval, their QT should be compared with the ideal QT derived from Bazett's formula. This ideal QT is one that can be read in the popular electrocardiograms rules. Subsequently, to the Bazett's expression, the forgotten L.M. Taran and N. Szilagyi, according Cobos García<sup>5</sup>, proposed a formula from which the concept QT corrected arose, which is the QT interval that a particular patient would have, theoretically, at a frequency of 60 beats per minute. Therefore, the expression used today, which is erroneously attributed to Bazett, belongs to L.M. Taran and N. Szilagyi<sup>5</sup>. In classical texts of the sixties, the role of these authors is clearly recognized and the statement: "Taran and Szilagyi corrected QT interval or Bazett's formula modified by Taran and Szilagyi<sup>5</sup>" is heard.

With the formula considered as corrected QT (QTc) = QT measured /  $RR^{1/2}$ , it is interesting to know that only with it, the QTc for different clinical situations found in medical practice cannot be calculated. There are different mathematical models describing the relationship between QT interval and the heart rate. The relationship between the HR and QT interval is

curvilinear. There are different mathematical forms that model the relationship between QT and HR. There are models of different types: parabolic, polynomial, linear, hyperbolic, exponential, tables and nomograms<sup>6</sup>:

- a) Linear:  $QTc = QT + x(1 - RR)$
- b) Hyperbolic:  $QTc = QT + x(1/RR - 1)$
- c) Parabolic:  $QTc = QT/RRx$
- d) Logarithmic:  $QTc = QT - x \ln(RR)$
- e) Logarithmic modified:  $QTc = \ln(\exp(QT) + x(1 - RR))$
- f) Exponential:  $QTc = QT + x(e^{-RR} - 1/e)$
- g) Arc-tangent:  $QTc = QT + x(\arctg(1.0) - \arctg(RR))$
- h) Arc-hyperbolic cosine  $QTc = QT + x(\ln(2+30.5) - \operatorname{arccosh}(RR+1))$

"ln" is Napierian logarithm, "exp" is the exponential function based on the number  $e = 2,718$ .

To optimize each formula the "x" parameter must be found by solving the r ratio equation ( $RR, QTc(x) = 0$ ).

From these models different formulas were derived: Bazett 1920, Fridericia 1920, Mayeda 1934, Adams 1936, Larsen and Skulason 1941, Ashman 1942 Schlamowitz 1946, Ljung 1949, Simonson 1962, Boudolas 1981, Rickards 1981, Hodges 1983, Kawataki 1984, Sarma 1984 Kovacs 1985, Van de Water 1989, Lecocq 1989, Rautaharju 1990, Todt 1992, Sagie (Framingham) 1992, Arrowood 1993, Yoshinaga 1993, Wohlfart 1994, Klingield 1995, Hodges 1997 and Matsunaga 1997<sup>6</sup>.

The presentation of the mathematical models and formulas of QTc is not intended to cram the reader with the knowledge of their origins, or the formulas themselves, but it is intended to present the complexity of the issue. QT measurement is very often overlooked or poorly performed; however, LQTS is known by clinicians and cardiologists, who may evade the measure and correction of this interval because sometimes it is not simple. Viskinet *al.*<sup>7</sup> reported that less than 40% of physicians that are not cardiologists, less than 50% of cardiologists and over 80% of electrophysiologists, knew how to measure it correctly.

Some formulas for calculating QTc<sup>6</sup> are shown in the **table**.

**Table.** Formulas for calculating QTc.

Denomination	Formula
Bazett modified by Taran and Szilagyi <sup>5</sup>	$QTc = QT / (RR)^{\frac{1}{2}}$
Fridericia	$QTc = QT / (RR)^{(0,33)}$
Framingham	$QTc = QT + 0,154 (1-RR)$
Hodges	$QTc = QT + 1,75 (FC - 60)$
Sarma	$QTc = QT - B1 \text{ Exp } (-k1 \cdot RR)$
	$QTc = QT [1 - \text{Exp } (-k2 \cdot RR)]$
	$QTc = QT (RR)^{\frac{1}{2}} + B3$
	$QTc = QT (RR)^{\frac{1}{2}} *$
Strength equation	$QTc = 453,65 \times RR1/3.02 (R2 = 0,41)$
Van de Water	$QTc = QT - 0,087 (RR - 1000)$
Matsunaga	$QTc = \log (600) QT / (\log RR)$
Kawataki	$QTc = QT/RR^{(0,25)}$
Mayeda	$QTc = QT/RR \times 0,604$
Larsen and Skulason	$QTc = QT + 0,125 (1 - RR)$
Schlamowitz	$QTc = QT + 0,205 (1 - RR)$
Wohlfart	$QTc = QT + 1,23 (FC - 60)$
Boudolas	$QTc = QT + 2,0 (FC - 60)$
Sagie	$QTc = QT + 0.154 (1 - RR)$
Malik	$QTc = QT/RR \times 0,371$
Lecocq	$QTc = QT/RR^{(0,314)}$

B and k: are regression parameters.

Exp: exponential function with base e = 2,718.

FC: heart rate.

RR: RR distance.

\* It is stated that this formula is better than Bazett's

The usefulness of many formulas is given by their use in different clinical circumstances. The sympathetic and parasympathetic nerve block can be performed with propranolol and atropine. The standing + atropine combination is purely an activity of the sympathetic nervous system, the supine position + propranolol combination is purely an activity of the parasympathetic nervous system<sup>8</sup>. For these postural changes, Hodges correction showed QTc increases and decreases for the supply of atropine and propranolol, respectively. Individual correction would better adapt to the dynamic changes of the RR, which inevitably affect when correcting the QT interval in the right

form<sup>9</sup>. Regarding the autonomic nervous system it is important to remember the usefulness of adrenaline to unmask the presence of LQTS, primarily for types 1 and 2. It is particularly effective to detect asymptomatic forms of LQTS1 (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of 92.5, 86, 76 and 96%, respectively). It may also be useful in diagnosing LQTS2 with lower sensitivity and specificity. It is not useful for LQTS3 or other forms of LQTS. Under normal conditions, sympathetic stimulation induces phosphorylation of the IKs potassium channel, and optimizes its function resulting in a shortening of the action potential. In LQTS patients, especially type 1, a paradoxical response to administration of low-dose epinephrine (0.025-0,2µg/kg/min) is observed which lengthen the QT interval more than 30 ms<sup>10-13</sup>.

Fridericia and Framingham formulas have proven to be more useful for determining the QTc at one minute after peak exercise, with which it has been possible to prove that they are superior in establishing LQTS when compared with Bazett and Hodges formulas<sup>14</sup>.

During sleep, in young patients, since they have a high heart rate, Hodges and Bazett formulas overcorrect the QTc, and Framingham and Fridericia formulas underestimate it. However, Hodges has the best approximation during sleep<sup>15</sup>.

The nomogram method for correcting the QT interval is more accurate than the other three methods: Bazett, Fridericia and Framingham. With heart rates between 60 and 100 beats/min, the linear regression equation is:

$$QT = 237 + 0.158 \times RR (P < 0,001)^{16}$$

When a 24-hour Holter is used in healthy subjects no significant difference in QTc values among the different formulas are found<sup>17</sup>.

#### Considerations for the measurement of QT interval<sup>6</sup>

1. Record the ECG at baseline and at rest, and avoid postprandial period.
2. Keep a few minutes of rest before performing the ECG, to allow the QT interval to adapt to the heart rate (it takes 1-3 minutes).
3. The QT interval should be measured:
  - a) Manually, preferably using the limb leads which show better the end of the T wave.

- b) From the beginning of the QRS complex to the end of the T wave, measuring in 3-5 beats. The U wave probably corresponds to the late repolarization of medium myocardial cells and should be included in the measurement, if it is wide enough to be attached to the T wave. When measuring, it is often found that the end of the T wave is not clear, in such cases the end of this wave should be determined by extrapolation using the tangent method<sup>18</sup>.
4. The measurement of the QT interval should be adjusted to the heart rate, which is called QTc interval. This correction is useful to make it independent of the heart rate of each individual and transform it into a comparable measure of the electrical activity between healthy and ill patients.
  5. The best way to determine the QTc has not yet been achieved because studies are not prospective. Some authors argue that the Framingham formula is the most suitable mode from the epidemiological point of view, based on empirical data obtained from large population samples.
  6. Avoid measuring the QT interval in cardiac cycles with large variation in the sinus interval or in those preceded by arrhythmias.
  7. A stress test can be performed to rule out a marked QT prolongation during the recovery phase.
  8. QT measurement is particularly changeable if the patient is in atrial fibrillation, because the QT interval varies from beat to beat depending on different RR intervals.
  9. The QTc lengthens with age, it is longer in adult women than in men of the same age, and the longest QTc is found shortly after awakening.

#### When can the QTc interval be considered normal?

It has been suggested that the QT interval should be measured preferably in the D<sub>II</sub> and V<sub>5</sub> leads, where it has been registered to have greater predictive power. It reflects the duration of ventricular repolarization and is measured from the start of the Q wave to the end of the T wave. Conventionally, Bazett's formula is used to correct the length of the interval according to the heart rate ( $QTc = QT / RR^{1/2}$ , expressed in seconds). It is advisable that the physician performs a manual measurement and should not rely on automated measurements that, while useful for other intervals, are usually imprecise in the calculation of the QT inter-

val; this is a dynamic range and normal limits depend on several factors. While a QTc interval  $\geq 440$  ms in men and  $\geq 460$  ms in women has been considered abnormal, in this range we can find both carriers of mutations and healthy subjects. In families with LQTS1, no case with positive genotype has a QTc  $< 410$  ms, and none with a negative genotype has a QTc  $> 470$  ms. A QTc  $> 440$  ms is effective for detecting patients with mutations associated with LQTS, a QTc  $> 470$  ms is useful for detecting patients at risk of developing symptoms and a QTc  $> 500$  ms has been found in symptomatic patients with treatment<sup>6</sup>.

As mentioned, the QT measurement includes QRS duration, thus in the presence of branch blocks, wherein the values of QRS duration are increased with respect to its normal value, an increase in QT occurs. Sometimes the measurement of QT is left out if QRS duration  $\geq 120$  ms. In these circumstances the JT interval (measured from the point J to the end of the T wave) is more appropriate than QT as a measure of ventricular repolarization<sup>19</sup>. The JT interval is independent of QRS duration and represents a better index of ventricular repolarization<sup>20</sup>.

Finally, it should be mentioned that observing variations of T wave (macro and microalternans) is as important as measuring the QT. These variations are related to alterations in repolarization, which vary from beat to beat, and cause its successive changes. In LQTS patients, there has been increased presence of T macroalternans prior to episodes of helicoidal tachycardia<sup>21-23</sup>, although other studies have not shown this relation<sup>24</sup>. In LQTS patients, during the day, it is easier to observe the T wave macroalternans, perhaps related to the regional variations in the circadian rhythm. Despite having described the presence of this macroalternans prior to helicoidal tachycardia episodes, which may be a warning sign, no significant differences in T macroalternans in patients with symptomatic and asymptomatic LQTS, nor among patients under treatment with beta-blockers or without them have been reported. The beat-to-beat variations of T-wave are related to changes in the action potential in its ionic currents<sup>25,26</sup>.

#### CONCLUSIONS

The measurement and calculation of the QTc interval can be challenging for daily clinical practice. The knowledge about how to measure the QT interval and

its correction is vital for clinical use, as a tool for the diagnosis of arrhythmogenic conditions and prevention of primary or secondary malignant ventricular arrhythmias.

## REFERENCES

1. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Rev Esp Card.* 2007;60(7):739-52.
2. 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.
3. 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; 54:59-68.
4. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. I. Repetitive paroxysmal tachycardia. *Minerva Pediatr.* 1963;15: 1155-64.
5. Cobos MA, García JC. ¿Quién fue el autor de la fórmula de Bazett? *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(8):892-8.
6. Lanza Tarricone G. Fórmulas para el QT corregido y consideraciones clínicas. *Gac Méd Caracas.* 2008; 116(3):224-34.
7. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, *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.
8. Saul J, Berger RD, Albrecht P, Stein S, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: Unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol.* 1991;261(4 Pt 2):H1231-45.
9. Llamado M, Soria L, Arini PD, Risk MR, Laguna P. Evaluación de la corrección del intervalo QT durante bloqueo del sistema nervioso autónomo y cambios posturales. XV Congreso Argentino de Bioingeniería. Paraná, ER. Argentina; 21-23 Septiembre 2005.
10. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen WK, Porter CB. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(5):413-21.
11. Khositseth A, Hejlik J, Shen WK, Ackerman MJ. Epinephrine-induced T-wave notching in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2005;2(2):141-6.
12. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, *et al.* Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2004; 1(3):276-83.
13. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation.* 2006;113(11): 1385-92.
14. Benatar A, Decraene T. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart.* 2001;86(2):199-202.
15. Benatar A, Ramet J, Decraene T, Vandenplas Y. QT interval in normal infants during sleep with concurrent evaluation of QT correction formulae. *Med Sci Monit.* 2002;8(5):CR351-6.
16. 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.
17. Molnar J, Weiss J, Zhang F, Rosenthal JE. Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour Holter recordings. *Am J Cardiol.* 1996;15;78(8):920-6.
18. Drezner JA, Ackerman MJ, Cannon BC, Corrado D, Heidbuchel H, Prutkin JM, *et al.* Abnormal electrocardiographic findings in athletes: recognising changes suggestive of primary electrical disease. *Br J Sports Med.* 2013;47(3):153-67.
19. Spodick DH. Reduction of QT-interval imprecision and variance by measuring the JT interval. *Am J Cardiol.* 1992;70(1):103.
20. Das G. QT interval and repolarization time in patients with intraventricular conduction delay. *J Electrocardiol.* 1990;23(1):49-52.
21. Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S, Hall WJ. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(7):1541-6.
22. Armondas AA, Nanke T, Cohen RJ. T-wave alternans preceding torsade de pointes ventricular tachycardia. *Circulation.* 2000;101(21):2550.
23. Goldman DS, Zareba W, Moss AJ. Malignant T-wave alternans. *Circulation.* 2000;102(8):E46-7.
24. Narayan SM. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.*

- 2006;47(2):269-81.
25. Hohnloser SH. Macroscopic T wave alternans as a harbinger of sudden death. *J Cardiovasc Electro-physiol.* 1999;10(4):625.
26. Grabowski M, Karpinski G, Filipiak KJ, Opolski G. Drug-induced long-QT syndrome with macroscopic T-wave alternans. *Circulation.* 2004;110(18):e459-60.

- trocardiol. 1990;23(1):49-52.
21. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Hall WJ. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(7):1541-6.
  22. Armondas AA, Nanke T, Cohen RJ. T-wave alternans preceding torsade de pointes ventricular tachycardia. *Circulation.* 2000;101(21):2550.
  23. Goldman DS, Zareba W, Moss AJ. Malignant T-wave alternans. *Circulation.* 2000;102(8):E46-7.
  24. Narayan SM. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):269-81.
  25. Hohnloser SH. Macroscopic T wave alternans as a harbinger of sudden death. *J Cardiovasc Electro-physiol.* 1999;10(4):625.
  26. Grabowski M, Karpinski G, Filipiak KJ, Opolski G. Drug-induced long-QT syndrome with macroscopic T-wave alternans. *Circulation.* 2004;110(18):e459-60.